

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N° 1090

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

CASTIEL Georges

Externe des Hôpitaux de PARIS

né le 5 septembre 1935

à MEKNES (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES CIRRHOSES AVEC HYPERPROTIDEMIE
DE LA FEMME

ETUDE SUR 9 OBSERVATIONS

Président : Mr. C. DEBRAY, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

CASTIEL Georges

Externe des Hôpitaux de PARIS

né le 5 septembre 1935

à MEKNES (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES CIRRHOSSES AVEC HYPERPROTIDEMIE
DE LA FEMME

ETUDE SUR 9 OBSERVATIONS

Président : Mr. C. DEBRAY, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Jean VERNE
 2^e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	BEAUJEN
	COCHIN
	HÔTEL-DIEU
	PITIE
	SAINT-ANTOINE
	SAIPETRIÈRE
	TENON
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	HERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	BOUCICAUT
	BROUSSAIS
	COCHIN
	HÔTEL-DIEU
	LARIBOISIÈRE
	PITIE
	SAINT-ANTOINE
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	LENÈGRE (J.)
Clinique médicale prophécutique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	EROUET (G.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	BARIÉTY (M.)
Cliniques obstétricales	SÈZE (S. de)
	DREYFUS (G.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	KOURILSKY (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	DEBRAY (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	GENNES (L. de)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	DEROT (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	DAVID (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	GARCIN (R.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	LACOMME (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	MERGER (R.)
Clinique stomatologique (Pitié)	VARANGOT (J.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	RENAUD (G.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	AUBRY (M.)
Clinique toxicologique	LELONG (M.)
Clinique traumatologique	MARIE (J.)
Sémiologie médicale	BERNARD (E.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	NICHAUX (L.)
Clinique urologique (Necker)	COSTE (F.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	DECHAUME (M.)
	ROUX (M.)
	LEMAIRE (A.)
	GAULTIER (M.)
	PADOVANI (P.)
	DOMART (A.)
	POILLEUX (F.)
	COUVELAIRE (R.)
	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine

{ BOUR (H.)
LHERMITTE (F.)
PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	GADROL (G.) GOURNAUD (G.) GILLOT (G.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (M ^{me} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSET (F.)	Orthopédie	JUDET (R.) NEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	CHOMETTE (G.) GOUTOGU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)		BARGAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) GERBONNET (G.) CHATELIN (G.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAÏ (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-D'ALLAINES GERMAIN (A.) LAYASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	BAULIEN El. m. conf. SOURILLON (R.) GARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUM (J.) JEROME (H.)	Pathologie chirurgicale	
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	FLAS (F.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)	Pathologie expérimentale	AUSSEMAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)		JOSEPH (R.) LAPOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACHI (P.) POLONOVSKI (G.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)	Pathologie médicale	
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HUBST (M ^{me} L.) SAFIR-JALOUSTRÉ (H.)		
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENQUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (G.)		
Neuro-chirurgie	PERTUISSET (B.)		
	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) THOYER-ROZAT (J.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)		
Obstétrique			
Ophthalmologie			

	MM.		MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) COUGEROT (L.) m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUGAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pneumo phthisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	GERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
		Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) ANFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
		Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (F.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (G.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque		
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)	
Bibliothécaires	Mmes GONTET (J.), FORGET (F.), Miles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents

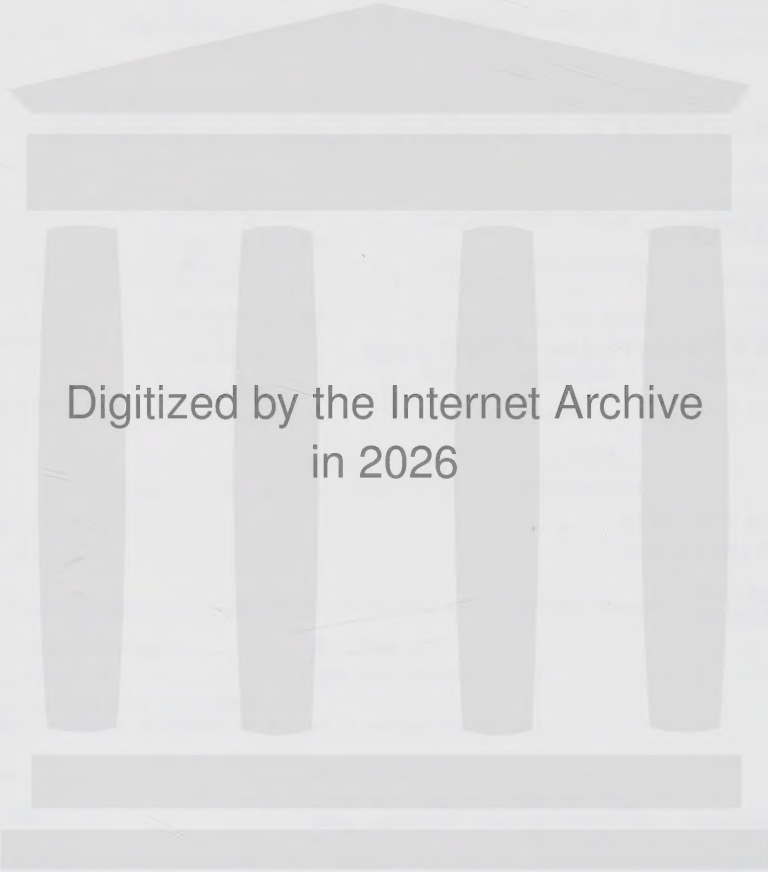
dont les sacrifices m'ont permis de poursuivre mes études jusqu'au Doctorat,

qu'ils trouvent ici l'expression renouvelée de ma tendresse et ma gratitude.

A mes frères et soeurs avec toute mon affection

A mes amis

A mes camarades d'Externat.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur Charles DEBRAY

Professeur de la clinique médicale d'hydrologie
thérapeutique et climatologie à la Faculté de Médecine
de Paris,

Médecin de l'Hôpital Bichat

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de ma thèse.

avec tous mes remerciements.

A mon Maître

le Professeur Roger CATTAN

Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux
de Paris

Médecin de l'Hôpital Saint Antoine,

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui m'a inspiré et confié le sujet de ce
travail.

Avec mes remerciements, mon admiration
et mon respectueux dévouement.

Qu'il trouve ici l'expression de toute ma
reconnaissance pour l'enseignement qu'il
m'a donné.

Au Docteur Paul VESIN

qui m'a guidé et conseillé dans l'élaboration
de mon travail,
qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude.

Au Docteur H. HIRSCH-MARIE
chef de laboratoire dans le service
du Professeur CATTAN à l'Hôpital
Saint Antoine,

qu'il trouve ici mes remerciements
pour les conseils qu'il m'a donnés.

Aux Docteurs P. FRUMUSAN et R. CARASSO

Médecins-assistants des Hôpitaux de Paris,
avec ma reconnaissance pour l'accueil qu'ils
m'ont réservé.

Au Docteur Pierre TORRE

qui m'a conseillé et aidé tout au long de mes
études.

Qu'il trouve ici l'expression de ma
gratitude et de mon amitié la plus vive.

" Si l'on ôte de beaucoup d'ouvrages
l'Avertissement au Lecteur, l'Epitre
dédicatoire, la Préface, la Table, les
Approbations, il reste à peine assez de
pages pour mériter le nom de Livre"

La Bruyère

INTRODUCTION

Dans la synthèse et le métabolisme des protéines sanguines, le foie joue un rôle capital. Aussi, il n'est pas surprenant qu'en hépatologie leur étude soit de première importance, tant du point de vue diagnostique que pronostique.

Ceci est particulièrement valable pour les cirrhoses du foie, où le dosage des protides totaux donne déjà un premier aperçu global. C'est ainsi que dans les cirrhoses du foie leur taux sanguin est habituellement abaissé, à des degrés variables, et ceci est dû principalement à la baisse de l'albuminémie.

Certes, dans une cirrhose banale, on peut trouver une protidémie encore normale, l'hypoalbuminémie étant compensée par une hyperglobulinémie (phénomène de régulation inverse de WUHRMANN) et même, dans certains cas où l'hyperglobulinémie est plus conséquente, on peut constater une légère hyperprotidémie. Dans une statistique de WUHRMANN portant sur plusieurs centaines de cirrhoses de toute étiologie cette hyperprotidémie est retrouvée dans 13,5 % des cas (Pedrazzini (15)), dans une autre statistique de SCHMIDT et WILDHIRT (14) elle est retrouvée dans 11,3 % des cas.

Une cirrhose avec hyperprotidémie, quelle que soit son

étiologie est donc un tableau relativement rare.

Mais, si cette hyperprotidémie est importante (supérieure à 85 g/l), si elle s'accompagne d'une albuminémie longtemps normale, et si, de surcroît, elle survient sur un terrain spécial et se place dans un contexte particulier, clinique biologique et évolutif, il est certain que ce tableau, dans le cadre des cirrhoses, est plus qu'une curiosité.

C'est l'objet de ce travail qui a été fait dans le service de notre maître le Professeur CATTAN lequel a le premier, avec ses collaborateurs, attiré l'attention sur ce tableau bien particulier.

Nous avons réuni ici 9 observations. Après un bref historique de ces recherches, la définition et signification résumées des moyens d'études biologiques utilisés, nous nous proposons :

1°) de présenter et résumer chacune des 9 observations colligées,

2°) d'en isoler les caractères communs qui nous ont fait les grouper : étiologique, clinique, biologique, anatomique et évolutif,

3°) de les discuter,

4°) de les placer dans un cadre nosologique.

Enfin, en conclusion nous tenterons d'en dégager l'intérêt.

HISTORIQUE

I - EN FRANCE

Dès 1951, CATTAN et ses collaborateurs posent le problème des cirrhoses d'origine sanguine (1) et décrivent, en 1952 et 1953, une "cirrhose splénogène avec lithiase pigmentaire" (2) (3).

Dans ces cirrhoses, les auteurs insistaient surtout sur :

- la prédominance d'une splénomégalie avec signes "d'hypersplénisme",
- l'existence d'une lithiase vésiculaire pigmentaire,
- la présence dans le sang d'agglutinines anormales, décelables en milieu albumineux, et responsables d'une auto-agglutination des hématies.

Ils rattachaient ce syndrome aux cirrhoses hypertrophiques splénogènes d'ABRAMI et FRUMUSAN et discutaient ses rapports avec les ictères hémolytiques congénitaux et acquis.

Mais, dès 1957, il leur apparaissait déjà que dans ce type de cirrhose (cf observation n° 1 que nous avons développé volontairement pour cette raison chronologique) un symptôme biologique était marquant par sa

constance au cours de l'évolution : une hyperprotidémie importante, due certes comme toujours à une hyperglobulinémie marquée, mais sans baisse des albumines, au moins pendant longtemps, ce qui, soit dit en passant, limite le postulat de WUHRMANN et WUNDERLY sur le phénomène de régulation inverse réciproque.

Ils réunissaient ainsi 4 observations (4) : la lithiase pigmentaire et la présence d'agglutinines irrégulières se révélaient inconstantes, modifiant ainsi quelque peu leur impression première, mais aux autres signes constants, en particulier la splénomégalie, s'ajoutait cette hyperprotidémie importante avec albuminémie normale.

Aussi, tout en isolant tous les symptômes communs, se sont-ils attachés à étudier particulièrement les caractères de cette dysprotidémie, ou plutôt de cette dysglobulinémie et ont-ils mis en évidence les anomalies de ce reflet biologique essentiel (travaux de CATTAN et Coll. (5) (6) (7)).

Par la suite d'autres auteurs ont fourni quelques publications venant confirmer ces données, en particulier MICHON et Coll. (8).

II - A L'ETRANGER

Depuis quelques années (1956) les auteurs étrangers ont également été frappés par l'existence, dans certaines cirrhoses d'étiologie affectant surtout la femme, d'anomalies protidiques importantes : les travaux de BEARN, KUNKEL et SLATER (9) aux U.S.A. (1), soulignent l'importance de ce problème.

Mais plus récemment, des travaux s'attachent à l'étude de cette dysprotéïnémie; ce sont surtout ceux de MARTINI et DÖLLE en Allemagne (11), de ANTUONO et PIERAGNOLI en Italie (12) de KLATSKIN aux U.S.A. (13), de SCHMIDT et WILDHIRT enfin (14).

(1) de ORTIZ de LANDAZZURI en Espagne (10)

La dysprotéïnémie est ainsi le point capital, et la discussion est loin d'être close pour placer cette hyperprotidémie dans un cadre nosologique. Certes, les rapports avec la maladie de Waldenström paraissent étroits mais beaucoup d'auteurs les nient.

Ce problème, très actuel, ne paraît pas résolu. Nous en discuterons dans le dernier chapitre de ce travail.

M E T H O D O L O G I E

I) TECHNIQUES UTILISEES POUR L'ETUDE DES PROTEINES. SIGNIFICATION.

Nous n'insisterons sur les examens de routine aux techniques universalisées et bien connues : dosage pondéral des protides totaux, de l'albumine et des globulines; électrophorèse sur papier; réactions de labilité des protéines sériques (surtout Thymol test de Mac Lagan, Réactions de Gros, de Hanger), enfin vitesse de sédimentation globulaire. Il a été pratiqué chez la plupart de nos malades, des examens moins courants :

1°) Réaction de Sia, ou test à l'eau distillée

Ce test est basé sur l'insolubilité de certaines euglobulines, macroglobulines en particulier, dans l'eau distillée. La propriété que présentent certains sérums de flocculer en présence d'eau distillée a tout d'abord été retrouvée par Klausner dans la syphilis, puis dans le Kala Azar (BRACHMACHARI et SEN) et le paludisme (HENRY). SIA en 1923 met au point une méthode de mesure tenant compte de la rapidité d'apparition de la flocculation. STEFANINI et DAMESHEK en 1955 l'utilisent pour détecter les macroglobulines. Pour J. WALDENSTRÖM leur méthode permet de différencier les macroglobulines de la maladie qu'il a décrite, des autres euglobulines (Kala Azar en particulier).

Nous avons utilisé la technique de STEFANINI et DAMESHEK.(16)

Prélèvement de 10cc de sang oxalaté. Centrifugation à 2.000 T/M pendant 5 minutes. On laisse tomber ensuite une goutte de sérum ainsi obtenu dans un tube contenant 5cc d'eau distillée. Le test est positif si la goutte tombe en laissant une trace nuageuse, l'eau distillée perdant ensuite sa transparence

2°) Recherche de cryoglobulines : méthode de STEFANINI et DAMESHEK(16).

Prélèvement de 10cc de sang oxalaté dans 2 tubes centrifugés à 2.000 T/M pendant 10 minutes. On met ensuite un des tubes au bain marie à 37°. l'autre à la glacière à + 4° pendant 4 heures. Le test est positif, si dans le tube à 4° on a une gélification totale ou une précipitation blanchâtre au fond du tube. aucune modification n'étant constatée dans le tube à 37°. L'aspect anormal du tube à 4° disparaît si on l'amène à 37°.

3°) Immuno-électrophorèse en gélose.

Elle a été pratiquée chez toutes nos malades, par le Dr. P. BURTIN selon la méthode de GRABAR et WILLIAMS (17) (18) qui séparent par électrophorèse d'abord, les protéines dans la gélose et qui font diffuser ensuite un antisérum convenable le long de la bande de fractionnement électrophorétique : on voit apparaître des lignes de précipitation aux endroits où, dans la gélose les antigènes du sérum étudié viennent en contact avec les anticorps de l'immun sérum.

Technique : pour l'électrophorèse on a utilisé un tampon de véronal. PH 8.2, force ionique 0.05, un gel à 1.5 % de gélose, une d.d.p. de 5 volts par cm de gélose pendant 4 heures à la température du laboratoire. La révélation immuno-chimique a nécessité l'emploi d'un immun sérum de cheval anti sérum humain normal, soit entier, soit épuisé par une préparation purifiée de γ globulines (afin de faire disparaître les A.C. anti γ donc la ligne de précipitation des γ , ce qui permet de mieux voir et étudier les β_2 globulines (β_2 A et β_2 M) dont les lignes chevauchent le territoire des γ globulines.

La β_2 M est l'une des 2 macroglobulines physiologiques (avec α_2 M) dont le taux augmente considérablement dans la macroglobulinémie de WALDENSTRÖM.

4°) L'ultra centrifugation

L'ultra centrifugation permet de poser avec certitude le diagnostic de macroglobulinémie de W. Dans le sérum normal il existe une petite quantité de macroglobulines de constante de sédimentation S17 - S20 (unités SVEDBERG) dont le taux ne dépasse pas 2 à 3 %. Ce n'est qu'à partir de 10 % au moins qu'on peut parler de macroglobulinémie primitive, type WALDENSTROM.

Des diagrammes d'ultra centrifugation ont été faits pour quelquesunes de nos malades grâce à l'obligeance du C. N. R. S.

5°) La fiche réticulo endothéliale (F. R. E.) de SANDOR

Les euglobulines sont des constituants protéiques divers qui ont en commun la propriété de précipiter dans des solutions de force ionique faible à leur PH isoélectrique (PHi). Cette propriété d'euglobulines se retrouve parmi la plupart des macroglobulinémies (primitives et secondaires) et des protéines anormales, d'où l'intérêt de leur étude en clinique (19) et (20).

Après BOSELLI (21) en 1948, G. SANDOR (22) reprend l'étude expérimentale des euglobulines en clinique. Il définit ainsi un diagramme de précipitation des euglobulines dans les solutions de force ionique faible, le PH variant de 7,5 à 4,5 : c'est la F. R. E. de SANDOR (ce dernier attribuant au système réticulo-endothélial (S. R. E.) un rôle prédominant dans la formation des protéines sanguines).

Les travaux de R. VARGUES (23) (24) simplifient considérablement la technique de SANDOR et rendent cette analyse bien plus praticable.

La Technique de VARGUES (23) : on construit un graphique de précipitation en portant en abscisses l'échelle des PH de 7,5 à 4,5, en ordonnées le résultat photométrique du précipité (degrés VERNES). On construit

ainsi une surface de référence à partir d'un "pool" de 10 à 15 sérums normaux. On lira la courbe du malade par rapport à la surface de référence (cf fig).

On utilise la solution tampon de BRITTON et ROBINSON au 1/5, une solution de NaOH N/50, de l'eau distillée. On emploie des dilutions sériques au 1/80 ou 1/40.

La courbe de SANDOR-VARGUES indique donc :

1°) des variations qualitatives

puisque sur le graphique il y a

- une portion de la courbe qui est alcaline ($\text{PH} > 6,6$) représentant les γ éuglobulines
- une portion acide (PH entre 6 et 5) ou α éuglobulines
- une portion intermédiaire (β éuglobulines).

2°) des variations quantitatives

VARGUES définit ainsi, selon cette double variation, 12 types schématiques en pathologie clinique.

Chez 3 de nos malades une F.R.E. de SANDOR a été pratiquée par le Dr HIRSCH-MARIE au laboratoire du service du Pr. CATTAN à St Antoine.

II) AUTRES RECHERCHES PARTICULIERES

1°) La recherche d'anomalies immuno-hématologiques

Recherche d'agglutinines anormales : agglutinines incomplètes et agglutinines froides, en milieu physiologique et milieu albumineux.

(Dr. DAUSSET, Centre National de la Transfusion Sanguine).

2°) Recherche d'anomalies hématologiques, en particulier de la cytologie médullaire (Dr. B. DREYFUS).

3°) Enfin biopsies hépatiques (Mme HABIB, Mme VERLEY)

OBSERVATIONS

Nous présentons maintenant les 9 observations qui, d'après nous, entrent dans le cadre de ces cirrhoses particulières de la femme avec hyperprotidémie, objet de ce travail.

OBS. n° 1 - Mme SEL... Suzanne. 50 ans entre dans le service en mars 1951 pour asthénie, amaigrissement et douleurs de l'hypocondre droit.

Antécédents

La maladie semble avoir débuté en 1950 par une colique hépatique à l'occasion de laquelle on découvre déjà une hépatosplénomégalie.

Il n'y a pas d'autres antécédents notables, sinon la notion d'épistaxies fréquentes. Surtout on ne retrouve ni éthylisme (formel) ni ictère infectieux..

A l'examen, on note :

Une pigmentation cutanée (plaques mélaniques) une hépatomégalie (3 TD) et splénomégalie, sans ascite, ni oedèmes, ni circulation collatérale.

Biologie (1951)

Les épreuves "d'insuffisance cellulaire hépatique" sont modérément perturbées (cholestérol normal, bonne estérification, galactosurie subnormale, complexe prothrombique normal, hyperglycémie provoquée normale)

Il y a une dysprotidémie marquée : PT 107 g/l; albumine 56 g;

globulines 51 g; thymol 80 U.V

Hématologie : GR : 3.500 000 (anémie normochrome). G.B. 7.800
Myélogramme : lymphocytose à 18 %

Immuno-hématologie : présence d'agglutinines froides, révélées en milieu albumineux et responsables d'auto agglutination des hématies (Dr. DAUSSET).

Enfin il y a une lithiase vésiculaire radiologique (la malade refuse toute intervention).

Evolution

En 1952 et 1953 l'évolution se caractérise par :

- la survenue de 2 hématoméses importantes avec méloéna.
- des crises douloureuses de l'hypochondre droit.
- des poussées fébriles à 39°.

Les signes biologiques confirment les caractères dysprotidémiques : PT 90 g/l; albumine 36 g; globulines 54 g; thymol 50 U.V.; Gros 1,40cc; VS 65-120.

Laparoscopie (Melle RICORDEAU) et cholangiographie sous la paroscopie (service du Dr. CAROLI) confirment :

- gros foie nodulaire typiquement cirrhotique,
- lithiase vésiculaire, cholédoque libre.

Biopsie hépatique (Mme HABIB) : importante sclérose isolant des nodules hépatiques où les cellules sont peu altérées. Surtout considérable infiltration cellulaire réticulo-plasmo-lymphocytaire.

En mars 1953, une cholecystostomie (Dr. BUCAILLE) objective des calculs pigmentaires et un mois plus tard une hématomèse importante nécessite une splénectomie d'urgence.

Cette splénectomie amène une amélioration de l'état général, la réparation de l'anémie (4.230.000) et la disparition des agglutinines irrégulières.

Mais elle est sans action

- sur l'hépatomégalie, toujours anascitique
- sur la pigmentation cutanée (type mélanose de RIEHL - Hémochromatose éliminée)
- et sur la dysprotidémie : en novembre 54 en effet : PT 93 g/l; albumine 37,5 g; globulines 55,5 g; thymol 105 U.V.

En avril 56 nouveau bilan : l'état général est satisfaisant. Pas d'ascite ni oedèmes, ni circulation collatérale. PT 88,5 g/l; albumine 36,5 g, globulines 52 g; thymol 92 U.V.; Gros 1,45 cc; VS 109-128; GR : 4.020.000; GB : 7 800 (dont 43 % de lymphe); coagulation et crase sanguine normales; complexe prothrombique normal.

Electrophorèse : forte hyper γ globulinémie. β augmentées bloc $\beta\delta$
Test de Sia : positif, recherche de cryoglobulines : positive.
Immuno-électrophorèse : Augmentation très franche des γ globulines très importante des β 2 A et β 2 M globulines sans précipitation au réservoir de départ (Dr. BURTIN).

En mai 1957, altération de l'état général hématomateuse importante coma hépatique et décès

En Résumé

Il s'agit d'une femme de 50 ans, atteinte de cirrhose hépatosplénomégaly anascitique, d'origine inconnue, avec lithiase pigmentaire, lymphocytose médullaire et hépatique, et présence d'agglutinines irrégulières responsables d'auto-agglutination des hématies. La splénectomie a fait disparaître ces agglutinines.

Il y a une dysprotidémie remarquable et constante : hyperprotidémie sans baisse des albumines, avec forte hyper γ globulinémie et très nette augmentation des β 2 M globulines. Le thymol test est très perturbé.

L'évolution est relativement longue depuis le début des troubles (7 ans) sans ascite, ni oedèmes ni circulation collatérale, mais avec un syndrome hémorragique très marqué.

Obs. n° 2

Le cas de cette malade est aussi très typique. De plus chez elle ont été entreprises les études biologiques les plus poussées. Nous développerons donc particulièrement cette observation.

Les troubles de Mme WYR... d'origine polonaise, âgée de 45 ans débutent par un syndrome diarrhéique douloureux et fébrile qui motive son hospitalisation dans le service du Dr UHRY à la Pitié.

Antécédents

- quelques poussées d'hydroparotidite subaiguë
- une nette tendance aux épistaxis et ecchymoses.
- surtout pas d'ictère infectieux. pas d'éthylisme.

A l'examen

On découvre une hépatosplénomégalie isolée sans ascite ni circulation collatérale. Le reste de l'examen est négatif.

Biologie (Janvier 55) Protides totaux 102 g/l; albumine 47 g/l; globulines 55 g/l; thymol test 90 U.V. Hanger +++ complexe prothrombique normal. cholestérol 2.40 g.

Etude immuno-hématologique : pas d'agglutinines anormales
F.S. : anémie (2.750.000) normochrome. leucopénie (1 200) avec lymphocytose relative. Pas de thrombopénie

Splénoportographie : normale.

C'est donc apparemment une cirrhose hépatosplénomégalique anascitique d'origine inconnue avec hyperprotidémie et hypersplénisme.

Elle entre ainsi dans le service du Dr. CATTAN pour splénectomie qui est pratiquée en mai 1955 par le Dr. GOSSET qui enlève une rate d'un kilo. note un gros foie clouté typiquement cirrhotique et des ganglions hypertrophiés le long de la petite courbure. et dont on fait une biopsie (la biopsie ganglionnaire (Mme HABIB) montrera une architecture anormale : les follicules ne persistaient qu'à la périphérie, le centre étant envahi par des cellules réticulaires et lymphocytaires. Une biopsie hépatique ultérieure (Mme HABIB) montrera : une sclérose importante isolant des nodules hépatiques peu altérés. Surtout cette sclérose est accompagnée d'une importante infiltration cellulaire, essentiellement réticulo-lymphocytaire).

Les suites opératoires sont simples. Les signes biologiques restent inchangés sauf que l'on note la réparation (attendue) de la F.S. (GB : 13.200)

Contrôle en janvier 56

Etat général excellent. Gros foie anascitique. Mais apparition d'un purpura des membres inférieurs.

Biologie : PT 100 g/l; albumine 36 g/l, globulines 64 g/l, thymol test 95 U.V.

Complexe prothrombique et crase sanguine : normales cholestérol 2,35 g.

F.S. : GR = 3.570.000; GB 12.300

Electrophorèse sur papier : hyper gamma et bêta; bloc bêta-gamma.

En février 59 hospitalisation pour amaigrissement, asthénie et diarrhée chronique.

Rien de changé cliniquement sauf l'apparition d'une pigmentation cutanée brunâtre diffuse (hémochromatose et insuffisance surrénale éliminées).

Les examens biologiques, que nous détaillerons ci-dessous plus amplement, montrent une hyperprotidémie plus modérée (81 g/l) due à la baisse de l'albumine (25 g/l.) Cette hypoalbuminémie débutante quoiqu'expliquée en partie par une forte diarrhée, semble annoncer une évolution défavorable.

Pourtant, une amélioration clinique transitoire (cortancyl pendant 6 mois) est constatée jusqu'en mars 61; assez bon état général, toujours pas d'ascite ni oedèmes ni ictère. Les études biologiques poussées (voir plus loin) se situent à cette époque.

Mais en avril 61, apparition d'un ictère généralisé, d'une ascite, d'oedèmes des membres inférieurs, d'une altération sévère de l'état général, tandis que la protidémie baisse (68.5 g/l).

Et, de fait, aggravation de tous ces symptômes. Le tableau clinique et biologique est alors celui d'une cirrhose banale au stade terminal. La malade meurt après un court coma hépatique le 24 juillet 61.

Mais revenons aux signes biologiques durant cette dernière étape de l'évolution qui va de février 59 à juillet 61, ils sont particulièrement instructifs.

Février-Mars 59

PT 81 g/l; albumine 25 g/l; globulines 56 g/l; thymol test 160 U.V.; Gros 0.45 cc; cholestérol 3.45; crase sanguine et prothrombine : normales.

Electrophorèse : baisse légère de l'albumine; augmentation des gamma et bêta; bloc bêta-gamma.

Test de Sia : très positif.

Immuno-electrophorèse : augmentation importante des gamma et bêta deux globulines (β 2 A et surtout β 2 M)

Médullogramme (B. Dreyfus): lymphe-réticulose (lymphocytes 9 %. Réticulocytes 17 %)

F.S. GR 4.460 000 GB 17.000 (38 % lymphocytes)

Novembre-Décembre 60 (correspondant à l'amélioration clinique transitoire).

PT 93 g/l; albumine 34 g/l; globulines 59 g/l; thymol test 63 U.V.; cholestérol 2.40 g.

Electrophorèse : albumine légèrement basse; bloc bêta-gamma.

Test de Sia : Très positif

Immuno-electrophorèse : confirmation du 1er examen. Augmentation considérable des gamma globulines et très importante des β 2 A et β 2 M globulines.

Ultra centrifugation (C.N.R.S) on trouve 3 constituants aux taux suivants :

67 % d'un constituant S-3.9 (unités Svedberg)

30 % d'un constituant S-6.5 et seulement

3 % d'un constituant lourd S-17.5 (limite supérieure de la normale)

Fiche Réticulo endothéliale de Sandor : Hypergamma euglobulinémie considérable avec participation des euglobulines très alcalines (E₁₁ de Sandor) hyper β euglobulinémie importante. Déviation ~~ale~~ ^{ale} bale de la courbe.

Juin-juillet 61 (en fin d'évolution)

PT 68.5 g/l; albumine 31 g/l; globulines 37.5 g/l; thymol test 50 U.V. cholestérol 1.60; crase sanguine et complexe prothrombique normaux.

Electrophorèse : Albumine très diminuée. Mais toujours bloc $\beta\gamma$

Immuno-électrophorèse : Augmentation très importante des gamma; augmentation nette de la β 2 A et β 2 M. Grande diminution de l'albumine. Par rapport aux 2 examens précédents, l'augmentation de la β 2 M est moins importante, la baisse de l'albumine plus marquée.

F.R.E. de Sandor : la courbe a cette fois l'allure d'une cirrhose banale avec déviation vers la zone alcaline. hypo α - euglobulinémie nette, hyper β et γ moins importantes qu'au 1er examen.

Enfin Réaction de Sia faiblement positive.

En Résumé

Il s'agit d'une femme de 45 ans avec cirrhose hépatosplénomégaly anascitique d'étiologie inconnue décelée à l'occasion d'une diarrhée, de douleurs abdominales et de signes hémorragiques minimes (épistaxis, purpura, ecchymoses).

Les signes biologiques mettent en évidence une dysprotidémie caractéristique : hyperprotidémie aux environs de 100 g/l sans baisse de l'albumine (sauf à la phase terminale). Cette hyperprotidémie est due à une hyper γ et β globulinémie considérable, avec augmentation importante de la β 2 M globuline surtout (immuno). Par contre l'ultra centrifugation ne montre que 3 % d'un composant lourd.

Tests de Sia et Thymol sont très perturbés. Enfin

la F. R. E. de Sandor montre une courbe typique (cf fig.) avec hyper γ euglobulinémie considérable.

Les autres signes biologiques ont montré un hyper-splénisme corrigé par une splénectomie, mais aussi une lymphocytose qui se retrouve dans le sang, la moelle sternale, le tissu hépatique et même ganglionnaire.

L'évolution s'étend sur 6 ans 1/2 depuis la découverte de l'affection. L'ascite avec oedèmes et ictère ne surviennent qu'à la phase toute terminale laquelle est brève et coïncide avec une baisse de l'albumine et de la protidémie globale, qui prend alors les caractères de celle d'une cirrhose banale.

Obs. n° 3

Madame Rav... Anna, 60 ans entre dans le service en juin 55 pour :

- un diabète modéré découvert 5 mois auparavant, réduit par le seul régime, mais suivi d'asthénie et amaigrissement.
- une pigmentation cutanée mélanodermique apparue deux mois plus tard.
- des gingivorragies spontanées importantes.

Antécédents:

Rien n'est retrouvé (sinon 1 parotidite bilatérale en 1948) en particulier pas d'éthylisme ni d'ictère infectieux.

A l'examen clinique on note .

- Une mélanodermie sans atteinte muqueuse.
- un purpura discret des membres inférieurs
- une stomatite de type scorbutique (gencives congestives violacées, hémorragiques. Dents déchaussées)
- et surtout une hépatosplénomégalie nette sans ascite ni circulation collatérale.

Ce tableau clinique évoque une hémochromatose qui va être infirmée par la biologie.

Biologie Glycémie 1.23 g/l: glycosurie nulle; fer sérique 150 γ %
PT 105 g/l; albumine 35 g; globulines 70 g; thymol 150 U.V

Déficit prothrombique global.

Electrophorèse : hyper γ et β . Bloc $\beta\gamma$

F.S : Anémie légère (3 570.000) leucopénie (3 000) avec formule normale.

Médullogramme (B. Dreyfus) : lymphocytose à 19 %

T.C., T.S., et résistance capillaire : normaux

Immuno-hématologie : présence d'agglutinines irrégulières en plasma albuminé.

Enfin splénoportographie : normale. Mais varices oesophagiennes à la radio.

L'évolution

La corticothérapie améliore un peu l'état général et le syndrome hémorragique.

Un contrôle biologique 4 mois plus tard confirme l'hyperprotidémie (94 g) l'albuminémie subnormale (34 g) et la considérable hyperglobulinémie (60 g). Les agglutinines anormales ont disparu.

En avril 56, état inchangé : hépatosplénomégalie anascitique avec gingivorragies, purpura lésions buccales et hyperglycémie modérée (1.50 g) sans glycosurie.

Immuno-électrophorèse : Augmentation franche des γ et β 2 globulines (surtout β 2 M globuline).

Recherche de cryoglobuline (+) et test de Sia (+).

La malade est ensuite perdue de vue, mais on apprend qu'elle est décédée brutalement d'une hémorragie cérébrale en août 1957.

En Résumé

Il s'agit, chez une femme de 60 ans, d'une cirrhose hépatosplénomégalytique d'origine inconnue, évoluant sans ascite, ni ictère, ni oedèmes, avec diabète modéré, mélanodermie, purpura et gingivorragies. L'hémochromatose a été éliminée.

Surtout il y a hyperprotidémie considérable avec albuminémie normale et forte hyper β et γ globulinémie. Le thymol test est considérablement élevé.

L'évolution est stoppée, 3 ans 1/2 après l'apparition des troubles, par une hémorragie cérébrale.

Obs. n° 4

Mme Leb... Fernande, âgée de 56 ans entre dans le service en sept. 1954 pour des douleurs abdominales et surtout d'importantes gingivorragies apparues un mois auparavant.

Antécédents

Diabète depuis 1952 mais réduit par cure d'insuline.

Pas d'éthylisme, pas d'ictère infectieux.

Examen clinique

Lésions buccales évoquant un véritable scorbut (gencives tuméfiées, cyanotiques très hémorragiques, dents cariées et déchaussées.)

Hépto-splénomégalie importante sans ascite ni oedèmes ni circulation collatérale. Le reste de l'examen est négatif.

Biologie

PT 90 g/l; albumine 48 g; globulines 42 g; thymol 142 U.V.; gros 1,55cc

Electrophorèse : hyper β et surtout γ .

Glycémie 1,32 g; glycosurie nulle;

T.C. et T.S. normaux; prothrombine normale.

F.S. : GR 3.800.000; GB : 6.900; plaquettes 220.000.

Myélogramme : lymphocytose à 21 %.

Immuno-hématologie : pas d'agglutinines anormales.

Fer sérique : 80 γ %. R. vésicule : normale.

Evolution

Amélioration transitoire de l'état buccal et des gingivorragies par vitamine C et adrénoxyl. Sort en bon état général.

En mars 55 nouvelle hospitalisation pour gingivorragies et diabète franc. PT 93 g/l; albumine 46,5 g; globulines 46,5 g; thymol 114 U.V. glycémie 2,33 g; glycosurie +++

On réduit son diabète, mais les gingivorragies persistent.

Jusqu'en avril 56. l'état général reste assez bon, mais persistance de l'hépatosplénomégalie sans ascite ni oedèmes des lésions buccales importantes et très hémorragiques.

Un contrôle biologique montre : PT 92 g/l; albumine 43 g; globulines 49 g; thymol 100 U.V.

Recherche de cryoglobulines : positive.

Test de Sia . très positif.

Immuno-électrophorèse : Hyper γ globulines et β 2 M globulines

Ponction biopsie du foie : cirrhose typique . Infiltration lymphocytaire importante. absence de pigment ferrique sclérose importante.

Le 14 août 1957 nouvelle hospitalisation d'urgence pour coma diabétique (R.A. à 18 V glycémie à 5.49 g). Un traitement d'urgence est institué mais la malade meurt d'hypoglycémie à la suite d'une erreur thérapeutique.

Ce même jour on a pu pratiquer un dernier bilan protidique :
PT 94,5 g; albumine 39,5 g; globulines 55 g.; thymol 80 U.V

En Résumé

Il s'agit d'une femme de 56 ans, diabétique, avec cirrhose hépatosplénomégalytique d'étiologie inconnue. Il y a une hyperprotidémie constante, importante avec albumine toujours normale et forte hyper-globulinémie surtout γ et β 2 M. L'évolution est marquée par des gingivorragies importantes avec lésions buccales, mais jamais d'ascite ni oedèmes. Mort par coma insulinaire 3 ans après le début des troubles.

Obs. n° 5

Mme Mich... Louise 54 ans, Infirmière, est venue pour la première fois dans le service en mars 53 pour ulcus du bulbe et cirrhose post-ictérique.

Histoire de la maladie et antécédents

Début en 1949 par un syndrome ulcéreux tardif, typique, et violent : ulcère duodénal à la radio. Un mois plus tard apparaît un ictère infectieux typique qui dure 3 semaines (R. de vésicule alors normale). C'est aussi le début d'un amaigrissement qui va s'accroître.

En 1952, devant la persistance d'une autre poussée douloureuse malgré le traitement médical on se propose de faire une gastrectomie. Mais après laparotomie (Dr. NARDY à Tenon) on découvre un gros foie cirrhotique d'aspect angiomateux. Prudent, on s'abstient alors de tout acte chirurgical. Une biopsie pratiquée montre une cirrhose annulaire avec sclérose importante

La malade continue de souffrir et présente maintenant de courtes poussées subfébriles à 38°. C'est ainsi qu'elle entre dans le service en mars 53.

Il n'y a pas d'autres antécédents, en particulier pas d'intoxication éthylique.

A l'examen, on note chez une malade amaigrie :

- un foie modérément hypertrophié (1 TD)
- sans ascite ni oedèmes ni circulation collatérale
- il n'y a pas de splénomégalie. Le reste de l'examen est négatif

Les signes biologiques

PT : 121 g/l; albumine 50 g; globulines 71 g; thymol 150 U.V.
Gros 1,60 cc; cholestérol 2,55; prothrombine 43 %; FS GR 3.500.000
GB : 8.100 (formule normale).

Etude Immuno-hématologique normale pas d'agglutinines anormales.

Electrophorèse : Hyper γ globulinémie considérable sans baisse de l'albumine.

R. estomac : ulcère duodénal - R. vésicule : normale.

Evolution

Mise à un traitement médical anti ulcéreux, l'état s'améliore, et la malade sort du service au bout de quelques semaines. Un contrôle protidique montre (mai 53)

PT 101,5 g/l; albumine 43,5 g; globulines 58 g; thymol 200 U.V.
Gros 1,50; cholestérol 2,48.

L'état reste assez satisfaisant jusqu'en août 56, quand une poussée ulcéreuse particulièrement violente, durant un mois, se termine par une hématomérose de moyenne abondance, qui motive son hospitalisation d'urgence à Lariboisière dans le service du Dr. NETTER.

On note une hépatomégalie (2 TD) sans ascite ni oedèmes ni circulation collatérale ni splénomégalie.

Biologie

PT 85 g/l; albumine 47 g; globulines 38 g; thymol 200 U.V :
prothrombose 100 %;

Electrophorèse : hyper γ importante sans baisse de l'albumine.

F.S. : légère anémie (3.690.000) avec formule normale.

Le traitement médical la soulage de nouveau transitoirement. On renonce toujours à l'opérer à cause de sa cirrhose, laquelle a a pourtant très peu évolué depuis 4 ans.

En octobre 1957 elle revient dans le service pour douleurs épigastriques, maintenant permanentes avec recrudescence post-prandiale, mais aussi pour douleurs de l'hypochondre droit, surtout

nocturnes. avec de petites poussées fébriles, amaigrissement important, asthénie et anorexie.

A l'examen on note

- l'apparition d'une splénomégalie nettement perçue,
- la persistance d'une hépatomégalie très modérée (1 TD) toujours sans ascite ni oedèmes ni circulation collatérale.

On envisage maintenant une intervention malgré sa cirrhose et son mauvais état général. Celle-ci est pratiquée le 16 janvier 58 par le Dr. LEIBOVICI.

Bilan pré-opératoire : PT 75 g/l; albumine 34 g; globulines 41 g; thymol 60 U.V.; Gros 1,30 cc; cholestérol 2,40; prothrombine 55 %; Electrophorèse : légère baisse de l'albumine; forte hyper γ .

Réaction de Sia (+).

A l'intervention :

1) on constate un ulcus calleux du bulbe, avec périduodénite importante, une cirrhose modérément hypertrophique (foie ficelé, cérébriforme) une splénomégalie et une lithias vésiculaire.

2) on pratique une gastro-entérostomie

une colécystostomie avec ablation de plusieurs calculs pigmentaires.

une cholangiographie opératoire (pas de lithias choledocienne).

Mais les suites opératoires sont marquées par l'apparition d'un coma hépatique le surlendemain. La malade meurt en collapsus le 22 janvier 58

En Résumé

Il s'agit d'une cirrhose hépatosplénomégaly anascitique d'évolution longue (6 ans depuis sa découverte) chez une femme de 54 ans, atteinte d'un ulcère duodénal rebelle à toutes les thérapeutiques médicales, et ayant présenté en 1949, après sa première poussée ulcéreuse, un ictère infectieux bénin.

La découverte de cette cirrhose a été faite fortuitement après une laparotomie pratiquée dans le but de faire une cure chirurgicale de l'ulcère. Devant cette découverte le chirurgien a jugé prudent de ne pas poursuivre l'intervention.

Ainsi, toute l'évolution sera marquée par le syndrome ulcéreux particulièrement violent, rebelle, entraînant une hématomèse.

La cirrhose quant à elle semble évoluer très peu. Elle reste toujours hépatosplénomégaly et anascitique. Surtout sa dysprotidémie est remarquable (hyperprotidémie considérable (121 g) portant sur les γ globulines, avec albumine normale) tout au long de la maladie.

On ne se décide à intervenir sur l'ulcère que 6 ans plus tard : on fait une gastro-entérostomie, on constate une lithiase vésiculaire pigmentaire et on note encore l'aspect hypertrophique et cirrhotique du foie, sans ascite, mais la malade meurt 6 jours plus tard après un court coma hépatique avec collapsus.

Obs. n° 6

Mme Mour... Madeleine, 48 ans, est admise une première fois dans le service pour une hématomèse suivie de moelena en février 56.

Antécédents

Ictère infectieux en 1935 qui dura un mois.

Pas d'autres antécédents. L'intoxication éthylique ne peut être ni affirmée ni infirmée avec certitude, mais il semble qu'elle ne soit pas en cause.

A l'examen on note

- 1) Une hépatosplénomégaly sans ascite ni oedèmes.
- 2) Un purpura sur des membres inférieurs variqueux.

Biologie

PT 70,5 g/l: albumine 30 g globulines 40,5 g; thymol 97 U.V.;

Gros 0,70

Electrophorèse : hyper γ importante, bloc $\beta\gamma$

F.S. 3.200.000 GR; 3.900 GB (avec lymphocytose à 27 %)

Etude immuno-hématologique : pas d'agglutinines anormales.

Bilirubine indirecte : 20 mg.

Enfin le BW est +++, les radios de l'estomac sont normales, il n'y a pas de varices oesophagiennes.

L'évolution est émaillée d'incidents.

En juillet 56. nouvelle hématomérose et apparition trois mois plus tard d'ascite et d'œdèmes des membres inférieurs qui regressent spontanément.

En février 57. troisième hématomérose (avec ecchymoses spontanées). Les signes biologiques sont peu modifiés sauf les signes hématologiques qui montrent :

- une anémie persistante inférieure à 3.000.000 malgré transfusion,
- une leucopénie surtout, inférieure à 2.500
- une plaquettopénie à 85.000.

Le médullogramme (Dr. B. DREYFUS) est normal sauf une nette hyperlymphocytose (26 %).

Notons encore : complexe prothrombique diminué (prothrombine 35 %; pro-convertine 25 %; pro-accéléline 60 %)

Réaction de Sia et recherche de cryoglobulines : positives

Spléno-portographie : hypertension portale et **reflux** collatéral important.

En mars 57, dans l'intention de corriger cet "hypersplénisme" une splénectomie est pratiquée (Dr. GOSSET). De fait, elle a un effet remarquable sur le chiffre des GB et des plaquettes : le 5 avril 57 un hémogramme indique : GR : 3.910.000; GB : 5.700; plaquettes : 200.000.

Le résultat de la biopsie hépatique (Mme HABIB) indique : "importantes bandes de sclérose lobulante le parenchyme. La sclérose est d'un type particulier : elle est considérablement infiltrée de lymphocytes et monocytes. Pas de stéatose"

Mais en juin 57, alors qu'elle est de nouveau hospitalisée pour poussée œdémato-ascitique, elle présente un syndrome douloureux aigu, brutal, occlusif, de l'abdomen.

Intervention d'urgence : L'exploration est négative. Les suites opératoires sont facheuses : un collapsus s'installe et la malade décède 3 jours plus tard, le 23 juin 57. (L'autopsie révéla une hémorragie péritonéale considérable).

Mais un bilan hépatique pré-opératoire avait confirmé les caractères de la dysprotidémie : PT 83 g/l; albumine 31 g; globulines 52 g; thymol 85 U.V.; Gros 0,65; prothrombine 40 %.

En Résumé

Il s'agit, chez une femme de 48 ans, ayant présenté un ictère infectieux 21 ans auparavant, d'une cirrhose hépatosplénomégaly avec hyperprotidémie à 83 g; albumine normale et forte hyperglobulinémie portant sur les β et γ . On notait des signes "d'hypersplénisme" très nets, remarquablement corrigés par une splénectomie, enfin, une lymphocytose sanguine, médullaire et hépatique. Depuis la découverte de la maladie à l'occasion d'une hématémèse, l'évolution s'est prolongée pendant 1 an 1/2 émaillée d'accidents hémorragiques (3 hématémèses). La mort survient d'ailleurs dans un tableau d'hémorragie avec collapsus, annoncée par l'apparition d'une ascite et une baisse de l'albumine.

Obs. n° 7

Mme Des... Rose, 50 ans, d'origine hongroise est vue pour la première fois dans le service en octobre 1961 pour petit syndrome diarrhéique apparue 8 mois auparavant avec anorexie, asthénie, et amaigrissement.

Antécédents

On ne retrouve ni ictère infectieux, ni éthylisme, ni séjour en pays chaud, ni syndrome hémorragique.

Il y a 3 ans, syndrome douloureux épigastrique vague sans lésion gastrique radiologique, cédant très vite à un traitement banal.

L'examen montre en fait

Une malade apyrétique, à l'état général bien conservé, et surtout un très gros foie non douloureux avec une splénomégaly très nette. Le reste de l'examen est normal, il n'y a ni oedèmes, ni ascite, ni circulation collatérale.

Un examen de selles montrant des kystes d'amibes à 4 noyaux. On fait entrer la malade pour un bilan intestinal et un bilan hépatique complet, puisque le problème de l'hépatosplénomégaly reste entier.

Examens complémentaires

Le bilan intestinal est entièrement négatif : 2 selles normales par jour, lavement baryté, radio du grêle, rectoscopie normale.

Le bilan hépatique révèle surtout une dysprotidémie marquée :

PT : 78 g/l; albumine 41 g; globulines 37 g; thymol 64 U.V.
Gros : 1,30 cc; cholestérol 2,70 g; prothrombine : 80 %;
BSP : 25 % après 45 minutes, glycémie : 0,85 g;

L'électrophorèse montre une albuminémie normale et une forte augmentation des γ et β globulines.

Le test de Sia est très positif. La F.R.E. de Sandor (Dr. Hirsch-Marie) indique une élévation considérable des euglobulines surtout alcalines. Déviation alcaline globale de la courbe.

Laparoscopie (Dr. CARASSO) : très gros foie mamelonné d'aspect cirrhotique, sans nodules visibles. Pas d'ascite mais très grosse rate.

Biopsie hépatique (Mme VERLEY) : "le fragment examiné comporte des travées apparemment respectées sans stéatose mais avec une légère sclérose interstitielle de la trame réticulinique". Enfin la splénoportographie est normale et une numération globulaire montre :
GR : 4.480.000; GB : 5.700 (avec lymphocytose à 50 %).

La malade est en bon état général avec le diagnostic de cirrhose hypertrophique, splénomégalique d'origine inconnue avec forte hyperglobulinémie.

En janvier 62

L'état général est toujours excellent. Il n'y a pas de diarrhée. Les signes d'examen sont inchangés. La dysprotidémie persiste, plus caractéristique encore : PT : 96 g/l; Electrophorèse : albumine normale, β augmentée, et surtout γ considérablement augmentées. Le test de Sia est fortement positif; la F.R.E. de Sandor confirme les résultats du premier examen.

En Résumé

Chez une femme de 50 ans sans antécédents, une diarrhée fait déceler une cirrhose hépatosplénomégalique, anascitique, très bien compensée, avec une dysprotidémie remarquable : hyperprotidémie atteignant 96 g portant surtout sur les γ et β globulines avec Sia positif et thymoltrè perturbé. L'albumine est normale. L'évolution paraît satisfaisante, mais la maladie n'est connue que depuis moins d'un an.

Obs. n° 8

Mme Wyt., Angèle 70 ans est admise en juin 57 dans le service du Professeur BOUDIN pour un syndrome neuro-psychiatrique complexe, marqué par une désorientation temporelle et une prostration. Cet état, d'apparition récente, coïncidant avec la mort de son mari, s'accompagne d'anorexie totale, d'asthénie et d'amaigrissement. On retient enfin la notion de poussées fébriles à 38° - 39° depuis quelques semaines.

Les Antécédents n'apprennent rien de particulier. En ce qui concerne l'éthylisme, l'intoxication n'est pas prouvée. L'interrogatoire étant difficile, l'entourage indique une absorption d'un litre de vin par par jour environ.

L'examen notait une hépatosplénomégalie sans oedèmes, ni ascite, ni circulation collatérale. Le reste était normal, à part un gros souffle systolique.

Le Professeur BOUDIN conclut à une atrophie corticale (surtout frontale) d'origine indéterminée (Encéphalographie gazeuse).

Mais les signes biologiques montraient : PT 75 g/l; albumine 34 g; globulines 41 g; thymol 75 U.V.; Gros 1,25 cc; prothrombine 80 %; bilirubine 8 mg/l; cholestérol 1,60.

Il y avait une anémie (2.750.000) hypochrome (VG 0,90) avec formule blanche normale.

Enfin des clichés gastriques objectivaient un ulcus duodéal indiscutable. Les cholangiographies étaient normales.

Evolution

Trois mois plus tard, la malade sortit très améliorée tant du point de vue neurologique que du point de vue général, avec le diagnostic d'atrophie corticale, ulcus duodéal et cirrhose probablement éthylique.

En mars 1960, deuxième hospitalisation, pour persistance de douleurs ulcéreuses et poussées subfébriles, cette fois dans le service du Dr. CATTAN.

A l'examen on note une pâleur généralisée, une hépatosplénomégalie anascitique, sans circulation collatérale. A part un gros souffle systolique, le reste de l'examen est négatif, en particulier l'examen neurologique et des aires ganglionnaires. Les clichés gastro-duodénaux montrent la persistance d'un bulbe ulcéreux.

Biologie :

PT 90 g/l; albumine 43 g; globulines 47 g; thymol 27 U.V.; prothrombine 80 %; bilirubine 6 mg/l; cholestérol 1,60 g; VS : 71 - 115.

Electrophorèse : Albumine normale. hyper β et surtout hyper γ considérable.

Il y a encore une anémie à 2.850.000. légèrement hypochrome (VG : 0.90 - Fer sérique 75 γ %). Métabolisme du fer normal. (coefficient de saturation).

Le médullogramme (B. DREYFUS) est normal.

Enfin une PBF montre une cirrhose indiscutable (sclérose interstitielle).

On entreprend un traitement anti-ulcéreux avec vitamine B₁₂ et fer et la malade sort partiellement améliorée et recolorée (GR : 3.900.000) trois mois plus tard, après qu'on ait pratiqué une nouvelle étude protidique, très poussée cette fois (juin 60) :

PT 87 g/l; albumine 41 g; globulines 46 g; thymol 45 U.V.; Gros 1,50;

Electrophorèse : hyper β et surtout γ . Albumine normale.

Test de Sia très positif.

Immuno-électrophorèse : Augmentation très nette de la γ globuline et de la β 2 M globuline.

F.R.E. de Sandor (Dr Hirsch-Marie) : importante précipitation des euglobulines alcalines (I₁ de Sandor) hyper γ et β euglobulinémie. Déviation alcaline globale de la courbe.

Ultra centrifugation (C.N.R.S.) : Trois constituants en proportions suivantes :

S₁ = 4,1 S (unités Svedberg) : 67 %

S₂ = 6,2 S : 30 %

S₃ = 18 S : 3 %

Enfin BSP peu perturbée (7 % après 45') et galactosurie provoquée normale.

En juillet 61 nouvelle hospitalisation pour hématoméso importante durant une poussée douloureuse : les résultats de l'examen clinique restent inchangés (Hépatosplénomégalie anascitique).

Biologie :

PT 72 g/l; albumine 37 g; globulines 35 g; thymol 42 U.V.

On fait quelques transfusions et un traitement anti-ulcéreux. La malade sort le 2 septembre 61 en excellent état.

En Résumé

Chez une femme de 70 ans, atteinte d'un ulcère duodénal et d'une anémie hypochrome, on découvre, à l'occasion d'un syndrome neuro-psychiatrique transitoire, d'origine inconnue, une cirrhose hépatosplénomégaly anascitique. Le terrain éthylique est discutable. Une dysprotidémie marquée tranche avec des tests cellulaires hépatiques subnormaux. Il y a hyperprotidémie, par hyperglobulinémie portant sur les γ et la β_2 M, et albuminémie constamment normale. Il n'y a pas de macroglobulinémie à l'ultra centrifugation. Jusqu'à ce jour, soit depuis 5 ans, la cirrhose a très peu évolué, toujours anascitique, sans circulation collatérale, anictérique, avec albuminémie normale.

Obs. n° 9

Mme Gui... Antoinette 46 ans entre dans le service pour la première fois en octobre 1957 pour des douleurs épigastriques, sans horaires, et des poussées fébriles irrégulières à 38° - 39°. Mais le début des troubles semble remonter à plusieurs années auparavant, la malade accusant des troubles digestifs vagues (douleurs abdominales, nausées, ballonnements) et un syndrome hémorragique muqueux épistaxis répétées et gingivorragies spontanées assez importantes.

Autres Antécédents

On ne retrouve ni intoxication éthylique, ni parasitose, ni séjour en pays méditerranéen, ni ictère infectieux.

A l'examen

On découvre une hépatosplénomégalie franche, sans ascite, ni circulation collatérale, ni ictère, ni ganglions.

Les radiographies ne révèlent aucune anomalie (estomac, oesophage, lavement baryté).

Biologie

PT 91 g/l; albumine 38 g/l; globulines 53 g; thymol 55 U.V.; Gros 0,50; cholestérol 1,20 g; prothrombine 45 %; BSP très perturbée (44 % après 45')

Formule sanguine : GR 3.200.000 GB : 3.600 (avec lymphocytose à 48 %)

Médullogramme : lymphocytose à 19 %.

Electrophorèse : très importante hyper γ globulinémie, β globuline augmentée. Bloc $\beta\gamma$. Albumine légèrement diminuée.

Test de Sia : positif.

Immuno électrophorèse : Augmentation très nette des γ globulines et des β 2 globulines (surtout la β 2 M globuline. Diminution des α globulines.

Ultra-centrifugation : 3 constituants (dont un lourd) de proportions suivantes (S = unité Svedberg) $S_1 = 3,7$ S : 60 %

$S_2 = 5,8$ S : 36 %

$S_3 = 15,8$ S : 4 %

Evolution

Après traitement, la malade sort en assez bon état un mois plus tard avec le diagnostic de cirrhose hépatosplénomégaly, anascitique avec hyperprotidémie, albuminémie subnormale mais épreuves fonctionnelles hépatiques très perturbées. (Une PBF a confirmé le diagnostic de sclérose hépatique).

En février 58, deuxième hospitalisation pour un syndrome grippal. Rien de changé à l'examen, sinon un état général qui semble s'altérer.

On fait un nouveau bilan biologique : les tests cellulaires hépatiques sont très perturbés; la protidémie a baissé (PT : 69 g/l) l'albuminémie est maintenant basse (25 g) la fibrinémie effondrée (1,20 g) de même que le complexe prothrombique. Il y a enfin une hyper bilirubinémie directe (64 mg/l).

Il n'y a toujours pas d'ascite mais ces signes biologiques assombrissent le pronostic immédiat.

Et de fait, en août 58, dernière hospitalisation à l'Hôtel-Dieu (service du Professeur ALBOT) pour décompensation de sa cirrhose : poussée ascitique, oedémateuse, ictérique et fébrile. La protidémie a baissé encore (57 g) l'albuminémie est effondrée. Malgré l'institution d'un traitement héroïque, la malade meurt de coma hépatique le 14 septembre 62.

En Résumé

Il s'agit d'une femme de 46 ans atteinte de cirrhose hypertrophique avec splénomégaly, d'origine inconnue. Il y a un syndrome hémorragique discret (épistaxis, gingivorragies),

L'étude de la dysprotidémie a montré une hyperprotidémie portant sur les globulines γ et β , avec augmentation de la β_2 M globuline, test de Sia positif.

Cette cirrhose a évolué sans ascite, sans oedèmes ni ictère ni circulation collatérale, sauf dans sa phase terminale annoncée par une baisse de l'albuminémie.

CARACTERES DE LA CIRRHOSE HYPERPROTIDEMIQUE

Ainsi donc, ces observations que nous avons présentées et résumées une à une, présentent de nettes analogies, tant cliniques que biologiques. C'est ce qui nous les a fait grouper ici. Certains symptômes sont constants, d'autres le sont moins, d'autres encore sont retrouvés exceptionnellement (cf. tableaux I et II).

Nous allons tenter maintenant d'isoler ces caractères communs, et décrire une symptomatologie clinique et para-clinique.

Ce n'est qu'après cette synthèse, dans notre dernier chapitre, que nous discuterons les points essentiels.

A) ETIOLOGIE

Trois faits sont dominants :

1) Il s'agit dans tous les cas de femmes ménopausées: l'affection est découverte entre 45 et 60 ans.

2) L'origine est inconnue. Chez 8 sur 9 de nos malades on peut affirmer avec certitude qu'il n'y a pas d'intoxication éthylique, chez une seule, l'éthylisme, qui n'est pas prouvé, ne peut être écarté. On ne retrouve pas

non plus d'hépatite virale (sauf dans l'observation n° 6, ictère 21 ans auparavant, et observation n° 5, ictère 3 ans auparavant) ni de séjour en pays "méditerranéen".

3) La fréquence de la maladie est faible : moins de 3 % des cirrhoses observées dans le service en 8 ans.

B) SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

De ce point de vue aussi ce type de cirrhoses paraît s'individualiser, bien que chacun des signes pris séparément peut se retrouver dans toute cirrhose, éthylique en particulier.

1) Les signes révélateurs

Ce peut être la découverte fortuite d'une hépatomégalie à l'occasion d'une affection quelconque (comme dans l'observation n° 5 où la cirrhose fut découverte au cours d'une intervention chirurgicale pour ulcus duodénal).

Mais le plus souvent les signes révélateurs sont des signes fonctionnels ou généraux qui se retrouvent d'ailleurs au cours de l'évolution :

- Amaigrissement avec asthénie et anorexie, à des degrés variables, mais toujours retrouvés.
- Syndrome hémorragique (une hématomèse inaugurale ou des hémorragies muqueuses).
- Douleurs abdominales, de l'hypochondre droit le plus souvent, et par poussées.
- Poussées fébriles avec fièvre irrégulière à 38° - 39°.

2) Le syndrome hémorragique

Il est retrouvé chez toutes nos malades, sous des formes et avec une intensité variables.

Distinguons, un peu artificiellement, les hémorragies digestives et les hémorragies "muqueuses", le plus souvent associées.

Les hémorragies digestives, hématomèse ou méloena, sont fréquentes et importantes lorsqu'elles existent. Dans 2 cas cependant elles pouvaient aussi être la conséquence d'un ulcère duodénal.

Les hémorragies "muqueuses" ont été observées dans la moitié des cas, soit sous forme d'épistaxis répétées et non en rapport avec une hypertension artérielle, soit sous forme de purpura, soit enfin sous forme de gingivorragies spontanées très abondantes (observations n° 3, n° 4 et n° 9). Comme nous le verrons plus loin, chez Mme Rav... et Mme Leb... ces gingivorragies étaient en rapport avec des lésions gingivales très marquées.

3) Le syndrome douloureux

est retrouvé avec une grande fréquence. Ce sont des douleurs abdominales sans horaire ni périodicité évoluant par poussées et localisées à l'hypochondre droit, ou gauche plus rarement. Dans 2 cas elles pouvaient être le résultat d'une lithiase vésiculaire objectivée. Dans les autres cas rien ne venait les expliquer. Il semble qu'on puisse les attribuer à des phénomènes de périhépatite ou de périsplénite. Chez celles de nos malades qui avaient un ulcère duodénal, il existait des douleurs épigastriques ulcéreuses et des douleurs sous costales différentes dans leurs caractères.

4) Les poussées fébriles

Coïncidant avec des douleurs sous costales droites (pouvant alors être expliquées par des crises d'angiocholite) ou survenant de manière isolée; elles sont caractérisées par une fièvre irrégulière, modérée ($38 - 39^{\circ}$) survenant surtout la nuit, et durant huit à 10 jours.

C) LES SIGNES CLINIQUES D'EXAMEN

Il y a un minimum de signes physiques, et d'emblée on peut souligner les signes négatifs qui nous paraissent très importants pour le pronostic.

En effet il n'y a, pendant la plus grande partie de l'évolution :

- ni ascite
- ni oedèmes
- ni circulation collatérale
- ni ganglions superficiels

1) L'hépatomégalie

Elle est constante, modérée mais toujours franche, le foie débordant de 2 ou 3 travers de doigts le rebord costal. C'est un gros foie dur, au bord tranchant, mais sans irrégularité particulière. Il n'est pas douloureux.

Laparoscopies, interventions chirurgicales ou autopsies ont montré un foie hypertrophié globalement et à petits nodules.

2) La splénomégalie

Elle est également constante. Dans tous les cas, elle frappe par son importance dépassant toujours très franchement le rebord costal gauche. Il s'agit d'une grosse rate ferme, mobile, non douloureuse.

3) Les signes inconstants

Chez quelques unes de nos malades, un certain nombre de signes insolites ont été remarqués. L'un est fourni par un examen radiologique et objectif opératoirement, mais nous croyons devoir le placer dans le cadre de l'examen clinique. Ces signes inconstants sont au nombre de quatre :

1 - Pigmentation cutanée

Elle a été retrouvée chez 3 de nos malades (observations n° 1, 2 et 3) c'était une pigmentation brunâtre, diffuse ou par plaques, de type mélanique atteignant surtout le dos et la face, respectant les muqueuses. (Dans tous ces cas, hémochromatose et insuffisance surrénale ont été éliminées).

2 - Purpura

Retrouvé chez plusieurs malades c'est un purpura atteignant surtout les membres inférieurs, soit sous forme de pétéchies, soit sous forme d'ecchymoses, petites, spontanées et multiples. Dans tous ces cas, il a fait rechercher une affection primitive d'origine sanguine, ce qui n'a pas été confirmé (5).

3 - Lésions gingivales

Chez deux malades (observations 3 et 4) qui avaient des gingivorragies particulièrement importantes, on a trouvé des lésions buccales évoquant un véritable scorbut : dents cariées, déminéralisées et déchaussées, gencives tuméfiées, violacées, saignant en nappe très facilement, langue, lèvre et muqueuses gurgales congestives et cyaniques - (ces lésions ont été photographiées (4)). Cette altération n'a pu reconnaître de cause (en particulier aucune carence alimentaire ou vitaminique n'a été retrouvée).

4 - Lithiase vésiculaire pigmentaire

Une lithiase pigmentaire a été retrouvée chez 2 de nos malades (obs. n° 1 et 5). Nous avons noté ce fait qui est exceptionnel dans les cirrhoses banales. Nous en discuterons plus loin.

D) SYMPTOMATOLOGIE PARA-CLINIQUE

Les caractères étiologiques et cliniques nous ont déjà permis d'individualiser quelque peu, par rapport aux cirrhoses communes, éthyliques en particulier, ce groupe de cirrhoses. Mais ce sont les signes biologiques, histologiques et sanguins qui paraissent, selon nous, donner le plus d'autonomie à ce tableau. Parmi ceux-ci, la dysprotidémie est le reflet biologique le plus caractéristique. Mais d'autres anomalies para-cliniques paraissent intéressantes. Nous évoquerons donc successivement l'histologie, la formule hématologique, sanguine et médullaire et les anomalies des protéines sanguines.

I - Histologie : l'infiltration lymphocytaire

Nous avons pu faire étudier chez la plupart de nos malades, l'histologie hépatique (Mme HABIB puis Mme VERLEY). Le diagnostic de cirrhose ne fait pas de doute : larges bandes de sclérose isolant des nodules où les cellules paraissent d'ailleurs modérément altérées, sans stéatose importante.

Mais surtout, ce qui frappe, c'est l'importance de l'infiltration cellulaire, envahissant la sclérose elle-même. Cette infiltration, beaucoup plus importante que dans les cirrhoses éthyliques, est composée essentiellement de cellules réticulaires et lymphocytaires. Cet aspect était particulièrement nette dans les observations 1, 2 et 6.

(Dans un cas (obs. n° 2) on a pratiqué l'histologie d'un ganglion hypertrophié, découvert au cours d'une intervention, au voisinage de la petite courbure gastrique : ce ganglion avait perdu sa structure normale au profit d'un important envahissement lymphoréticulaire).

Enfin, il n'a jamais été trouvé de pigment ferrique ou d'autres anomalies.

II - Hématologie : anémie, lymphocytose sanguine et médullaire

1) La numération globulaire

L'anémie est constante chez toutes nos malades, même en dehors des périodes hémorragiques. Elle est modérée (en 3 et 3,5 millions) normochrome, normocytaire. Deux malades ont été splénectomisées : une seule a vu remonter sa cythémie après splénectomie.

Les globules blancs sont en nombre normal (sauf 2 cas où il y avait une leucopénie par hypersplénisme) mais on note toujours une hyperlymphocytose relative (jusqu'à 50 %)

2) Le médullogramme (Dr. Bernard DREYFUS)

Des ponctions de moelle osseuse ont été pratiquées chez 7 malades. Une seule fois le médullogramme était normal. Dans tous les autres cas il y avait une nette lymphocytose, de 18 à 26 %.

3) La crase sanguine

Le chiffre des plaquettes est normal. La rétraction du caillot, le temps de coagulation et le temps de saignement sont normaux. Seule une fragilité capillaire est souvent notée (signe du lacet, ventouse) (nous verrons de plus que le complexe prothrombique est subnormal de même que la fibrinémie).

III - Les anomalies des protéines sanguines

1) Hyperprotidémie avec albuminémie normale

Un signe biologique majeur confère à nos observations un aspect particulier et définit notre tableau : c'est la présence d'une hyperprotidémie importante, fait déjà remarquable lorsqu'il est observé dans une

cirrhose du foie. Cette hyperprotidémie est très marquée: chez toutes nos malades (sauf une) elle dépasse 90 g/l et atteint même 121 g. dans l'observation n° 5 (cf. tableau II). Elle est due naturellement, et comme pour toute hyperprotidémie, non pas à une hyperalbuminémie, mais à une hyperglobulinémie qui atteint parfois des taux astronomiques : jusqu'à 70 g/l chez 2 malades. Le chiffre le plus bas observé est de 46 g/l ce qui est déjà considérable. Nous verrons que cette hyperglobulinémie porte essentiellement sur les γ et les β , pratiquement jamais sur les α .

Mais il y a un autre fait remarquable, c'est que l'albuminémie reste normale ou subnormale pendant presque toute la durée de l'évolution, ne s'abaissant que tardivement lorsque la maladie entre dans sa phase terminale. Cette normo albuminémie va d'ailleurs de pair avec des taux subnormaux de la fibrine, de la prothrombine et du cholestérol sanguin.

Cette hyperglobulinémie marquée nous laisse prévoir d'autres conséquences biologiques : la positivité extrême des réactions de labilité sérique.

2) Les tests de labilité sérique, dits de floculation

Tous les types de réactions sont très perturbés. Mais il est frappant de constater que c'est le thymol-test de MAC LAGAN qui est le plus perturbé. L'expression de son résultat est donné, par le photomètre de VERNES, en Unités VERNES (U. V.). On sait que normalement on a un taux inférieur à 10 U. V. chez nos malades on trouve des taux considérables, aux alentours de 100 U. V., atteignant 200 U. V., 160 U. V., et 150 U. V. dans les observations 5, 2 et 3.

Les autres tests sont aussi très perturbés, HANGER et roue colloïdal (DUCCI) surtout, et à un degré moindre le KUNKEL-phénol et le GROS.

Il est compréhensible qu'avec un tel déséquilibre

protidique, on a trouvé des V.S. extrêmement accélérées (jusqu'à 100 m/m à la 1ère heure).

3) Le test de SIA à l'eau distillée

Ce test est positif chez toutes nos malades sans exceptions, alors que, pratiqué dans les cirrhoses éthyliques banales et les cirrhoses méta-ictériques, il s'est révélé constamment négatif (H. BODIN dans le service).

4) Recherche de cryo-globulines

Cette recherche (Dr. P. VESIN) par la méthode de STEFANINI et DAMESHEK que nous avons exposée, s'est montré positif chez la moitié de nos malades.

5) Electrophorèses sur papier

Toutes présentaient une hyper γ considérable, mais aussi une forte hyper β , réalisant ainsi un "bloc" $\beta\gamma$. Les α étaient exceptionnellement augmentées; l'albumine était normale durant presque toute l'évolution. L'hyperglobulinémie est donc essentiellement une hyper γ et β .

6) Immuno-électrophorèse

Elle a pu être pratiquée chez 7 de nos malades grâce à l'obligeance du Dr. P. BURTIN. La réponse a été pratiquement toujours la même : très forte augmentation des γ globulines, forte augmentation des β_2 : β_2 A et surtout β_2 M globuline que BURTIN et GRABAR identifient à la macroglobuline.

7) Ultra-centrifugation

Elle a été pratiquée chez 3 malades par le laboratoire du C. N. R. S. On a trouvé la présence d'un composé lourd (constante de sédimentation ≥ 12 S (unités SVEDBERG)) dans des proportions légèrement supérieures

à la normale ou égales à la limite supérieure de la normale:

Observation 2 : 3 % d'un composé S 17, 5

(puis 6 % d'un composé S 14, 5)

Observation 8 : 3 % d'un composé S 18

Observation 9 : 4 % d'un composé S 15, 8

8) La fiche Réticulo-Endothéliale de SANDOR

Elle a été pratiquée chez 3 de nos malades (obs. n° 2, 7 et 8) selon la technique de VARGUES, par le Dr. HIRSCH-MARIE.

On a obtenu à chaque fois une courbe des plus caractéristiques (cf. fig.) : euglobulinémie considérable, la courbe atteignant son plafond à 200 U. V. environ (normalement 40 U. V.), portant essentiellement sur les euglobulines alcalines (ou δ euglobulines ou euglobulines EU 1 de SANDOR) et les β euglobulines. La précipitation à PH 7, 6 débute haut sur l'axe des ordonnées. Il y a enfin une déviation globale de la courbe vers la zone d'alcalinité. La comparaison avec une courbe de cirrhose éthylique montre une différence évidente.

9) La recherche d'agglutinines incomplètes ou irrégulières

Elle a montré 3 fois la présence d'agglutinines anormales agissant en plasma albuminé à 37° responsable d'une hémagglutination. Dans l'observation n° 1 la splénectomie les a fait disparaître.

IV - Les autres examens para-cliniques

1) Les signes biologiques d'insuffisance hépatiques

Ce sont ceux observés dans toutes les cirrhoses. Mais il faut remarquer que les tests paraissent nettement

moins perturbés, au moins pendant une grande partie de l'évolution : ainsi les taux de la fibrine, du cholestérol, de l'estérification, de la galactosurie provoquée, du complexe prothrombique (prothrombine, pro-convertine, pro-accélélerine et surtout, répétons le encore, de l'albumine. Le fer sérique est normal ou peu élevé (maximum à 150 γ). Enfin le métabolisme des glucides (hyperglycémie provoquée) est normal sauf chez 2 malades diabétiques connues.

2) La laparoscopie (Melle RICORDEAU puis Mr. CARASSO)

Elle montre nous l'avons dit, un foie typiquement de cirrhose hypertrophique, à petits nodules, de couleur jaunâtre, pâle. Toujours finement clouté il ne présente jamais d'irrégularité à sa surface. En aucun cas, et surtout pour les 2 malades qui avaient présenté un ictère dans leurs antécédents, il n'avait l'aspect des cirrhoses post-hépatitiques ou post-nécrotique d'origine virale.

3) Enfin, splénoportographies et clichés de l'oesophage montraient des signes habituels dans les cirrhoses : HTP, shunts anormaux, varices oesophagiennes. Ces signes se retrouvaient chez la moitié des malades.

E) EVOLUTION

L'évolution de la maladie paraît aussi avoir des aspects particuliers. Elle est relativement longue, bien plus semble-t-il que celle des cirrhoses habituelles. Certes la plupart de nos malades sont décédées : 4 après un coma hépatique bref, une après coma diabétique, une autre d'hémorragie cérébrale, la dernière de collapsus post-opératoire. Deux seulement sont encore en vie. Mais chez plus de la moitié d'entr'elles l'évolution se situe entre 5 et 7 ans depuis la découverte de la maladie. Encore doit-on tenir compte du fait que celle-ci remontait certainement dans plusieurs cas, à quelques années auparavant, l'hépatomégalie étant reconnue à l'occasion

d'une affection intercurrente ou bien fortuitement (comme dans l'observation n° 5).

Mais de plus, durant l'évolution, la conservation d'un assez bon état général est courante. Surtout, il est remarquable de constater que chez toutes nos malades, la maladie évolue dans sa plus grande partie sans ascite, ni oedèmes, ni ictère, ni circulation collatérale. Ce n'est que bien tardivement dans les dernières semaines, et pour 3 seulement de nos malades, qu'une ascite, en quantité d'ailleurs minime apparaît.

De même, les signes biologiques d'insuffisance hépatique (à distinguer des réactions de labilité sérique) ne s'altèrent vraiment qu'au stade terminal, comme nous l'avons vu. Parmi ceux-ci, il nous faut encore insister sur la conservation pendant très longtemps d'une albuminémie normale. Ainsi, l'amorce d'une baisse de l'albumine après plusieurs années d'évolution, a toujours été l'annonce, chez nos malades, d'un pronostic fâcheux à brève échéance.

Il faut signaler aussi qu'en fin d'évolution, tous les signes dysprotidémiques, si caractéristiques comme nous l'avons montré, deviennent alors ceux d'une cirrhose banale de type alcoolique : en particulier la protidémie baisse (surtout l'albumine), le thymol test revient à des taux banaux, le test de SIA tend à se négativer, la F. R. E. dessine une courbe de cirrhose éthylique.

Cette dernière partie de l'évolution est d'ailleurs très brève (quelques semaines) et survient donc après plusieurs années où, malgré asthénie et amaigrissement, la maladie était compatible avec une vie normale bien qu'elle soit émaillée d'accidents : hémorragies, crises douloureuses ou poussées fébriles. Enfin, il faut compter aussi avec les affections intercurrentes.

Au total, le pronostic est donc celui de toute cirrhose, c'est-à-dire grave, mais l'évolution paraît plus longue.

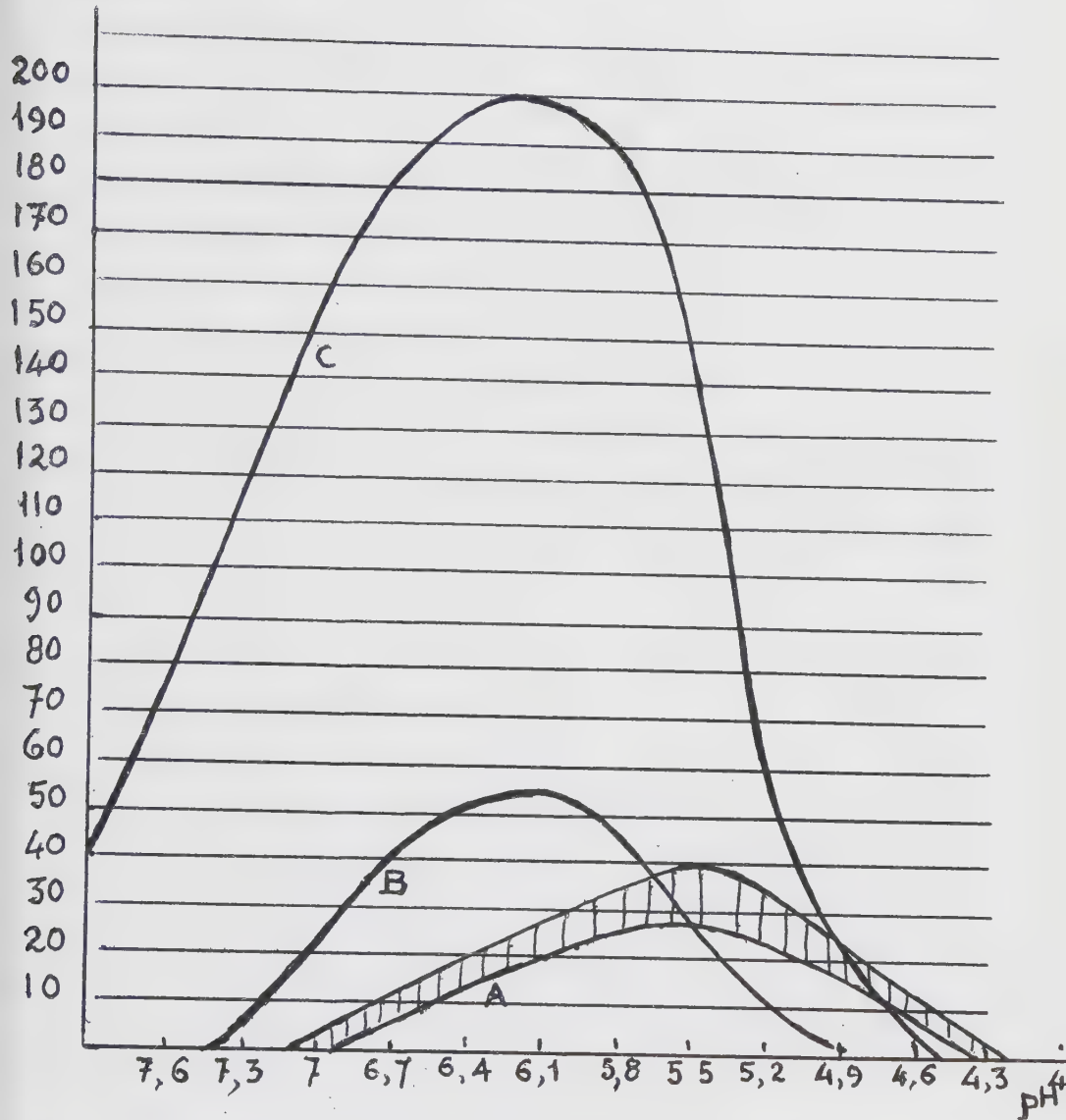
En résumé, il s'agit d'une cirrhose d'origine inconnue, hépatosplénomégaly, anascitique, d'évolution lente atteignant la femme ménopausée entre 45 et 60 ans, caractérisée par une hyperprotidémie importante due à une hyperglobulinémie et normo albuminémie, avec euglobulinémie (SIA et F.R.E. de SANDOR) et macroglobulinémie (immuno-électrophorèse). La présence d'une prolifération réticulo-lymphocytaire est observée au niveau de la moelle osseuse et du tissu hépatique.

TABEAU I
LES SIGNES CLINIQUES

Malades	1 SEL..	2 WYR..	3 RAV..	4 LEB..	5 MICH..	6 MOUR..	7 DES..	8 WYT..	9 GUI..
SEXE	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀
AGE	50	45	60	56	54	48	50	70	46
ETIOLOGIE	0	0	0	0	Ictère 3 ans avant	Ictère 21 ans avant	0	0	0
HEPATOMEGALIE	+	+	+	+	+	+	+	+	+
SPLENOMEGALIE	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HEMORRAGIES	+	+	+	+	+	+	+	+	+
- hématéme	+	-	-	+	+ ulcère	+	-	+ ulcère	+
- gingivorragies	-	-	+	+	-	-	-	-	+
- Epistaxis	+	-	+	-	-	-	-	+	+
- purpura	-	+	+	-	-	+	-	+	-
DOULEURS ABDOMINALES	+	+	-	+	+	+	+	+	+
FIEVRE	+	+	+	+	+	+	-	+	+
PIGMENTATION	+	+	+	-	-	-	-	-	-
LITHIAS PIGMENTAIRE	-	-	-	+	+	-	-	-	-

FICHE RETICULO-ENDOTHELIALE DE SANDOR
(d'après VARGUES)

Degrés
Vernes



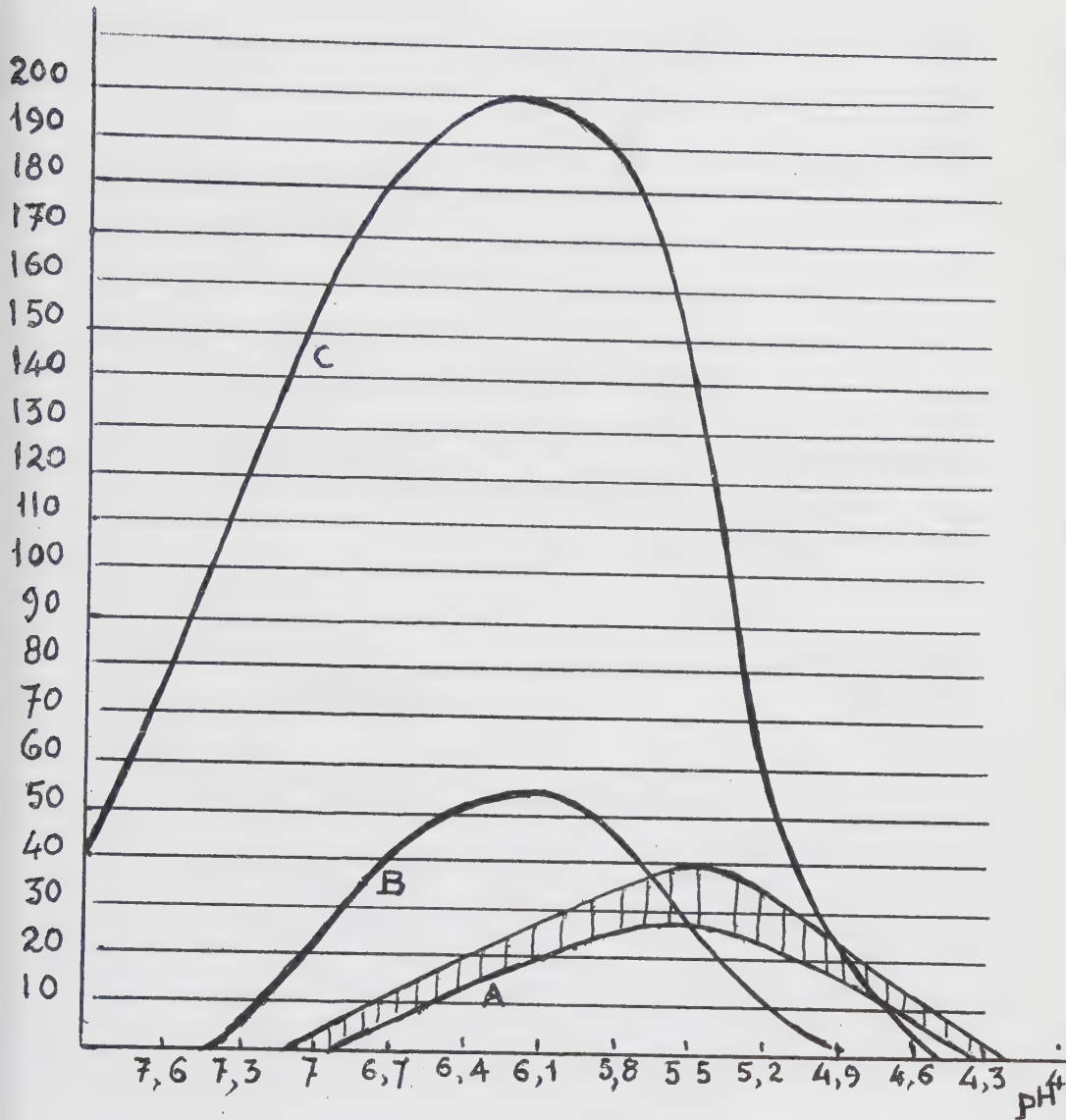
A = surface de normalité (ou standart de référence)

B = courbe de cirrhose alcoolique typique

C = courbe de cirrhose hyperprotidémique

Degres
Vernes

FICHE RETICULO-ENDOTHELIALE DE SANDOR
(d'après VARGUES)



A = surface de normalité (ou standart de référence)

B = courbe de cirrhose alcoolique typique

C = courbe de cirrhose hyperprotidémique

DISCUSSION ET PLACE NOSOLOGIQUE

Les caractères de notre tableau ayant été exposés nous ouvrons ici la discussion des points essentiels

I - LE TERRAIN

Notre étude qui porte sur 9 observations, concerne uniquement des femmes.

1) Pourtant d'ANTUONO et PIERAGNOLI (12) ont rapporté deux observations concernant 2 hommes de 45 et 57 ans, atteints de cirrhose hyperprotidémique d'origine inconnue ayant une grande similitude clinique, biologique et histologique avec notre tableau. Ils signalaient en particulier la "lympho-réticulose" et l'évolution lente. Dès lors il est possible qu'il s'agisse d'un même tableau, beaucoup plus fréquemment observé chez la femme que chez l'homme.

2) BEARN, KUNKEL et SLATER (9) puis ORTIZ DE LANDAZZURI (10) ont décrit des cirrhoses de la jeune fille caractérisées par une splénomégalie, des épistaxis et gingivorragies importantes, une infiltration lympho-réticulaire du tissu hépatique. Ce tableau est donc très proche du nôtre, bien que l'hyperprotidémie soit très inconstante et que ces cirrhoses soient dans certains

cas, manifestement secondaires à une hépatite virale. Quoiqu'il en soit, il faut noter la fréquence non négligeable des cirrheses d'origine inconnue frappant la femme.

II - L'ETIOLOGIE

1) L'origine éthylique n'est jamais retrouvée chez nos malades, bien qu'une enquête très poussée ait été entreprise dans plusieurs cas.

Mais, inversement, certaines cirrheses alcooliques peuvent-elles donner un tableau similaire ?

Nous avons vu que les signes cliniques, s'ils sont pris un à un peuvent se trouver dans toute cirrhose alcoolique. Ainsi les signes hémorragiques, les douleurs abdominales et l'hépatosplénomégalie. De même, l'absence de syndrome ictero-oedemato-ascitique peut se voir au début, soit au début, soit dans certaines cirrheses bénignes, soit encore dans des cirrheses améliorées par un traitement à la delta-cortisone. Bien plus : dans ces cirrheses on peut voir une hyperglobulinémie importante s'accompagner d'une albuminémie soit encore normale, soit "remontée" par le traitement, réalisant ainsi une hyperprotidémie, parfois même avec englobulinémie et macroglobulinémie secondaires (immuno-électrophorèse).

Dès lors, ces cirrheses alcooliques "bénignes" ou "améliorées" peuvent réaliser une forme de passage avec notre tableau.

Notons enfin qu'il y a des cirrheses alcooliques et post-hépatitiques caractérisées par une hypoalbuminémie très basse avec une considérable hyperglobulinémie, réalisant ainsi une cirrhose alcoolique hyperprotidémique.

SCHNEIDERBAUR (25) a décrit des cirrheses alcooliques "atypiques" avec splénomégalie et hyperprotidémie, mais là encore, il y a hyperglobulinémie et hypoalbuminémie intenses.

2) Le rôle de l'hépatite virale est évoqué par KLATSKIN (13), sous la forme d'affection occulte, anictérique responsable d'une cirrhose post nécrotique. En fait, comme le soulignent MARTINI et DÖLLE (11) aucun argument solide n'est apporté.

Deux parmi nos 9 malades étudiées avaient présenté un ictère infectieux (obs. 5 et 6) : l'une 21 ans auparavant l'autre 3 ans auparavant. Il ne semble pourtant pas que la cirrhose puisse être imputée à l'hépatite virale. D'une part celle-ci avait évolué de la façon la plus bénigne, d'autre part nous avons trouvé à la laparoscopie un foie qui n'avait nullement l'aspect de cirrhose post-ictérique. Inversement, dans plusieurs cirrhoses post-hépatitiques étudiées dans le service, on n'a pas retrouvé les caractères biologiques et évolutifs qui sont la base du tableau présenté ici.

3) J. BERGOT, G. CHARMOT et R. DEPOUX (26) ont rapporté d'Afrique Noire 20 observations qui montrent que la coexistence d'une cirrhose "africaine" splénomégaly et d'une hyper γ euglobulinémie n'y est pas exceptionnelle. Ces travaux ont été par la suite confirmé par les mêmes auteurs (27).

III - LES SIGNES CLINIQUES

Les signes cliniques, bien que réalisant dans nos observations un ensemble assez particulier, peuvent se voir, puis un à un, dans toute cirrhose; ainsi l'amaigrissement, le syndrome hémorragique, les douleurs abdominales, les poussées fébriles, l'hépatosplénomégaly, par exemple.

Les douleurs de l'hypochondre droit et les poussées fébriles peuvent, chez nos malades atteintes de lithiase vésiculaire, être expliquées par des poussées d'angiocholite. Dans les autres cas une périhépatite ou une périsplénite peuvent être invoquées.

L'absence de syndrome ictéro-oedemato-ascitique

peut se voir dans des cirrhoses alcooliques, soit en dehors des poussées évolutives, soit après traitement cortisonique. Cependant chez nos malades ces signes négatifs marquaient la plus grande partie de l'évolution, et n'ont été observés que dans la phase toute terminale de la maladie, et chez 3 malades seulement.

La splénomégalie constante et importante, avait fait d'abord évoquer par CATTAN et Coll. (2) et (3) la possibilité d'une cirrhose splénogène de type "bantien" rattachée aux cirrhose hypertrophiques et splénomégaliques d'ABRAMI et FRUMUSAN. La présence d'une lithiase pigmentaire et d'agglutinines anormales leur avait fait de même évoquer la possibilité d'une hémolyse. Ces faits n'ont pu être confirmés. De plus les auteurs n'ont pas trouvé de bilirubine indirecte en quantité anormale ni de diminution de la résistance globulaire aux solutions salines. Cependant cette lithiase pigmentaire, si elle est exceptionnelle dans les cirrhoses, accompagne le plus souvent des syndromes hémolytiques.

L'existence de cette lithiase peut poser le problème d'une cirrhose cholestatique : cette hypothèse est à rejeter car il n'a jamais été trouvé d'obstruction des voies biliaires et par cholangiographie sous laparoscopie, et par étude histologique du foie.

Il n'a pas été trouvé d'explications aux lésions gingivales et buccales pseudo-scorbutiques que nous avons décrites (obs. 3 et 4). De même, en ce qui concerne cette pigmentation brunâtre cutanée, de type mélanique observées 3 fois (Obs. 1, 2, 3) : en particulier, hémochromatose et insuffisance surrénale ont été éliminées.

Il faut noter enfin que l'ensemble clinique de notre tableau n'est pas sans évoquer certaines manifestations observées dans les maladies de WALDENSTROM :

1) La macroglobulinémie de WALDENSTROM (hépatosplénomégalie, hémorragies nasales et buccales, lésions gingivales, atteinte de l'état général;

2) Le purpura hyperglobulinique de WALDENSTROM (purpura chronique atteignant la femme, siégeant aux membres inférieurs, avec splénomégalie et hyperglobulinémie sans macroglobulinémie et sans hépatomégalie).

Nous verrons que cette parenté avec les maladies de WALDENSTROM se retrouvera à propos des signes histologiques et dysprotidémiques.

IV - LA LYMPHORETICULOSE

La plupart de nos malades présentaient à l'étude de leur moelle osseuse, une forte réaction réticulo-lymphocytaire : 20 à 30 %. Celle-ci a été retrouvée dans l'infiltration cellulaire constatée dans le tissu hépatique. Enfin elle se retrouve dans le sang et, chez l'une d'elle (obs. n° 2) à l'examen histologique d'un ganglion abdominal.

Une lymphoréticulose a été aussi constatée par d'ANTUONO et PIERAGNOLI chez leurs 2 malades (12). Les auteurs pensent que ces cirrhoses pourraient faire partie d'un tableau de lymphoréticulose diffuse due à une stimulation prolongée et de nature inconnue du système réticulo endothélial. Cependant nous ne l'avons pas constatée dans le splénogramme.

Cette lymphoréticulose présente de plus une parenté avec les lésions histologiques rencontrées dans la macroglobulinémie de WALDENSTROM, comme l'ont montré les travaux de FRANCKE (28) et d'OLMER (29) entre autres auteurs. Après la parenté clinique retenons donc cette parenté histologique.

V - LA DYSPROTIDEMIE - RAPPORTS AVEC LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTROM (M. W.)

Une hyperprotidémie caractérise donc nos cirrhoses. Nous avons déjà vu leur place nosologique par rapport aux autres cirrhoses hyperprotidémiques.

Par rapport aux dysprotidémies le problème est plus difficile : il s'agit de situer ces cirrhoses par rapport à la macroglobulinémie de WALDENSTROM (M.W.) essentiellement, le problème des myélomes ne se posant pas, s'agissant de paraprotéinémie bien particulière associée à des lésions osseuses.

Dans nos cirrhoses, l'hyperglobulinémie, qui porte essentiellement sur les β et γ , est avant tout, nous l'avons vu, une hyper euglobulinémie (test de SIA, F. R. E. de SANDOR). Quel est le rapport entre euglobulines et macroglobulines ? Nous avons vu que les macroglobulines ont la qualité d'euglobulines. Mais l'inverse n'est pas prouvé. Ainsi la présence d'hyper euglobulinémie ne permet pas de préjuger de l'existence d'une macroglobulinémie (30).

Pour GRABAR et BURTIN (18) la β_2 M globuline décelée par immuno-électrophorèse, est l'une des deux macroglobulines physiologiques (avec l' α_2 M) dont le taux augmente considérablement dans la M.W. Chez nos malades, toutes les immuno-électrophorèses pratiquées ont montré une forte augmentation de la β_2 M (à côté de l'hyper γ et hyper β_2 A). Dès lors, doit-on conclure, dans nos observations, à une macroglobulinémie vraie, type W. ?

Plusieurs auteurs, dont notamment SCHEIDEGGER, WEBER et HASSIG (31) et RUGGIERI, DI GUGLIELMO MARCHI (32) ont montré que la M.W. est une paraprotéine différente de la β_2 M malgré sa parenté avec elle.

Quant à WALDENSTROM et PETERSEN, ils exigent, pour que soit porté le diagnostic de macroglobulinémie, la présence à l'ULTRA-CENTRIFUGATION, d'une proportion importante d'un composant lourd (constante de sédimentation ≥ 12 S). Ainsi, ils insistent sur le fait que, si dans le sérum normal il existe 2 à 3 % d'un composant lourd, on ne doit parler de M.W. qu'au-dessus de 10 %.

Or, dans les ultra-centrifugations qui ont été prati-

quées chez 3 de nos malades, on n'a trouvé que 3 à 6 % d'un tel constituant, c'est-à-dire un taux élevé, mais modérément.

En résumé, si notre tableau présente avec la maladie de W. des analogies cliniques, histologiques et biologiques, on peut donc dire que, dans nos cirrhoses, la macroglobulinémie observée est modérée et est surtout en rapport avec un accroissement de la β_2 Macroglobuline physiologique, ce qui la différencie de la M. W.

Entre ces 2 affections, on peut placer les cirrhoses splénomégaliqes avec hyper-euglobulinémie et macroglobulinémie, de CHARMOT et Coll. (27), observées en Afrique noire, et où la quantité de macroglobuline circulante peut être importante.

CLASSIFICATION DES CIRRHOSES HYPERPROTIDEMIQUES

- 1) Les cirrhoses hyperprotidémiques de la femme ménopausée, d'étiologie inconnue,
- 2) Les cirrhoses hyperprotidémiques de l'homme, d'origine inconnue (d'ANTUONO et PIERAGNOLI).

Il semble qu'il s'agisse du même tableau, lequel serait plus fréquemment rencontré chez la femme. Elles s'accompagnent d'une lymphoréticulose diffuse.

- 3) Les cirrhoses hyperprotidémiques des éthyliques où il faut distinguer (avec SCHMIDT et WILDHIRT (14)) :

a) les cirrhoses graves avec hypo albuminémie et hyperglobulinémie intense.

b) les cirrhoses améliorées où l'hyperprotidémie est due à la persistance de l'hyperglobulinémie alors que l'albumine remonte à un taux subnormal.

C O N C L U S I O N

Nous avons présenté dans ce travail, 9 observations de cirrhoses. Leurs aspects étiologiques, cliniques, histologiques et biologiques nous ont permis d'individualiser un tableau bien spécial, sans que l'on puisse affirmer qu'il s'agisse d'un syndrome autonome ou d'un aspect clinique, alors bien particulier.

Il s'agit d'une cirrhose découverte chez la femme ménopausée, entre 45 et 60 ans, d'étiologie inconnue, avec hépatomégalie et splénomégalie. Elle est anascitique et anictérique pendant la plus grande partie de l'évolution laquelle est plus longue que dans les cirrhoses communes (jusqu'à 7 ans après la découverte de la maladie). Cette évolution lente est compatible avec une vie normale, malgré la fréquence d'un syndrome hémorragique et l'existence de poussées douloureuses et fébriles.

Surtout, cette cirrhose est caractérisée par une hyperprotidémie importante, dépassant toujours 90 g/l. (et jusqu'à 121 g.) avec albuminémie normale durant une longue partie de la maladie. Cette hyperprotidémie est due à une hyperglobulinémie (portant sur les β et γ globulines) qui est essentiellement une hyper-euglobulinémie avec macroglobulinémie (forte augmentation de la β_2 M globuline physiologique).

Ce tableau est encore marqué par l'existence d'une lymphoréticulose médullaire qui se retrouve au niveau du tissu hépatique sous la forme d'une très importante infiltration lymphocytoïde.

Ces aspects nous ont permis de discuter de la place de ce tableau :

- dans le cadre des cirrhoses avec hyperprotidémie.
- dans le cadre des syndromes dysprotidémiques, en particulier la Macroglobulinémie de WALDENSTROM, avec laquelle il pourrait exister des formes de passage, bien qu'il faille séparer ces 2 maladies.

Mais le problème de l'étiologie de ces cirrhoses hyperprotidémiques reste entier, l'éthyl et les parasitoses ayant été éliminés et le rôle d'une hépatite infectieuse ne pouvant être invoqué qu'avec grande réserve. On peut seulement constater l'existence d'une lymphoréticulose diffuse dont on ne sait pas si elle est secondaire ou primitive.

Vu, le Président de Thèse

M. Pr. C. DEBRAY

Vu, le Doyen de la Faculté

M. Pr. L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - CATTAN (R.), DAUSSET (Y), PARIENTE (P).
Existe-t-il des cirrhoses d'origine sanguine ?
La Presse Médicale 1951, 153 - 1515.
- 2 - CATTAN (R), FRUMUSAN (P), CARASSO (R).
La cirrhose splénogène avec lithiase pigmentaire.
Soc. Med. Hôp. Paris. 1953, 843-848.
- 3 - CATTAN (R), CARASSO (R), FRUMUSAN (P) et
Melle TEYSSEYRE. La cirrhose splénogène avec
lithiase pigmentaire. Sem. Hôp. 1954, 30, 5, 243-
252.
- 4 - CATTAN (R), CARASSO (R), VESIN (P), BURTIN (P).
Les cirrhoses avec hyperprotidémie d'origine incon-
nue. Leurs rapports avec la maladie de WALDENS-
TROM. Rev. Int. Hépatologie. 1957, 1, 35.
- 5 - CATTAN (R), VESIN (P), BODIN (H). Cirrhoses
dysprotidémiques d'origine inconnue chez la femme.
Soc. Med. Hôp. Paris, 1957, 73, 20-21, 608-616.
- 6 - CATTAN (R), VESIN (P). Cirrhoses avec dysproti-
démie. Rev. Med. Chir. des mal. foie et pancréas.
1958, 33, 121-136.

- 7 - CATTAN (R), VESIN (P), LIOZON (F), BODIN (H).
Cirrhoses et globulines anormales. Sang, 1959,
30, 8, 805.
- 8 - MICHON (P) et Coll. Cirrhose hyperprotidique.
Sang, 1960, 3, 327.
- 9 - BEARN (A.G.), KUNKEL (H.G.) et SLATER (R-J.)
Ann. J. Med. 1956, 21, 1-3.
- 10 - ORTIZ de LANDAZZURI (E) et Coll. Rev. clin. Esp.
1957, 3, 153.
- 11 - MARTINI (G-A) et DOLLE (W). Idiopatische Le-
bercirrhose bei Frauen in der Menopause. Kl.
Wschr. 1960, 1, 13.
- 12 - D'ANTUONO (G), PIERAGNOLI (E), TURA (S),
et ZAMPA (G-A). Hépatomégalie cirrhosis asso-
ciated with lympho-reticulosis and hyperproteinemia.
Acta Hepato-Splénose. 1960, 6, 375.
- 13 - KLATSKIN (G). Subacute hepatic necrosis and post-
necrotic cirrhosis due to anicteric infections with
the hepatitis virus. Am. J. Med. 1958, 3, 331,
- 14 - SCHMIDT (F.W.), et WILDHIRT (E). Hyperprotéi-
nämie und myelomähnliche. Serumeiweissbilder bei
der lebercirrhose. Kl. Wschrn. 1957, 22, 1139.
- 15 - PEDRAZZINI (A). La disprotéinémia nella cirrosi
epatica. 1 vol. Ed. Minerva Medica - Turin 1951.
- 16 - STEFANINI (M) et DAMESHEK (W). The hemorrhagic
desorders. Goune et Stratton, N-Y. 1955.
- 17 - GRABAR (P) et WILLIAMS (C.A). J. Biochim.
Biophys. Acta. 1953, 17, 67.
- 18 - GRABAR (P) et BURTIN (P). Analyse immuno-
électrophoretique. 1960. 1 vol. Masson et Cie.
ed. Paris.

- 19 - SANDOR (G). Signification physiologique des protéines sériques. J. Physiol. 1951, 43, 859.
- 20 - HIRSCH-MARIE (H), CATTAN (R), VESIN (P).
Les euglobulines. Intérêt de leur étude en clinique.
1) Caractères particuliers des euglobulines.
2) Place de la F.R.E. de SANDOR dans l'étude des protéines. La Sem. Hôp. 1961, 57, 2691-2707.
- 21 - BOSELLI (A). Metodo ad uso clinico per per una analisi frazionata delle sieroglobuline. Atti-della Soc. Lombarda di Scienze microbiologica. 1948, t. III, 9, 188.
- 22 - SANDOR (G). Un nouveau teste de physio-pathologie la fiche réticulo-endothéliale. Cpte-Rendu Acad. Sciences 1950, 230, 1801.
- 23 - VARGUES (R). Proposition d'une technique simplifiée pour l'établissement de la F.R.E. de SANDOR Algérie Med. Déc. 1953.
- 24 - VARGUES (R). La F.R.E. de SANDOR. Biol. Med. 1955, 44, 245.
- 25 - SCHNEIDERBAUR (A). Wiener. Med. Wschrn. 492, 1956.
- 26 - BERGOT (J), CHARMOT (G), DEPOUX (R) et al.
Recherches cliniques sur les gamma-euglobulines. Pathol. et Biologie 1958, 34, 23-24, 1883-1902.
- 27 - CHARMOT (G) et Coll. Un nouvel aspect des splénomégalias en Afrique Noire. Le syndrome splénomégalique avec macroglobulinémie. La Presse Med. 67, 1-11
- 28 - FRANCKE (C) ROBERT (W). Tuberculoïde reticulose bei primäre Macroglobulinemia (WALDENSTROM). Ned. Tidjd. Geneesk. 1960, 4, 174.

- 29 - OLMER (J), MONGIN (M), MURATORE (R). Le retentissement hépatique de la maladie de WALDENSTROM
La Presse Med. 1957, 65, 524.
- 30 - SANDOR (G), VARGUES (R) et Coll. Deux formes de
macroglobulinémie distinctes sur le plan humoral.
Bull. Ac. Nat. de Med. 1958, 11 et 12, 289.
- 31 - SHEIDEGGER (J), WEBER (R) et HASSIG (A). Zur
Antigenstruktur der Macroglobuline beim Morbus
Waldenström. Helv. Med. Acta. 1958, 1, 25.
- 32 - DE RUGGIERI (P), Di GUGLIELMO (R) et MARCHI
(M). La malattia di WALDENSTROM. Atti des
Congresso E. M. E. S. Roma 1956, 191, 234.



THE
LIBRARY
OF THE
MUSEUM OF
ART AND
ARCHAEOLOGY
OF THE
UNIVERSITY OF
CHICAGO



**AGEMP
POLYCOPIE**

8, rue Dante

PARIS-Ve

Telephone : ODÉon 58-90